

TRANSLATION FROM JAPANESE

- (19) JAPANESE PATENT OFFICE (JP)  
 (12) Unexamined Patent Gazette (A)  
 (11) Unexamined Patent Application (Kokai) No. 2001-261657 (P2001-261657A)  
 (43) Disclosure Date: 26.9.2001

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	<u>Identification</u>		<u>Theme</u> <u>Code (Ref.)</u>
	<u>Symbol</u>	<u>FI</u>	
C07D	241/04	C07D	241/04
A61K	31/495	A61K	31/495
	31/496		31/496
	31/5355		31/5355
	31/541		31/541

Request for Examination: Not filed Number of Claims: 2 OL (total 27 pages in the  
 japanese)

(continued on final page)

- (21) Application No.: 2000-74999 (P2000-74999)  
 (22) Filing Date: 7.3.2000  
 (71) Applicant: 00000667  
 YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.  
 3-11 Nihonbashi Honmachi 2-chome, Chuo-ku, Tokyo  
 (72) Inventor TANIGUCHI Nobuaki  
 c/o YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.  
 21 Miyukigaoka, Tsukuba-shi, Ibaragi-ken  
 (72) Inventor: IMAMURA Masakazu  
 c/o YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.  
 21 Miyukigaoka, Tsukuba-shi, Ibaragi-ken

(74) Agent: NAGAI Shozo, Patent Attorney (and 2 others)

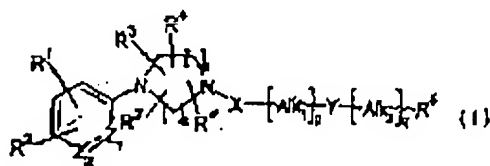
(continued on final page)

(54) [ Title of the Invention ] **Cyanophenyl derivative**

(57) [ Abstract ] (amended)

[ Problem ] To provide a cyanophenyl derivative having anti-androgenic activity, and useful in preventing or treating prostate cancer, prostate hypertrophy and the like.

[ Solution ] A novel piperazino-substituted cyanophenyl derivative represented by general formula (I):

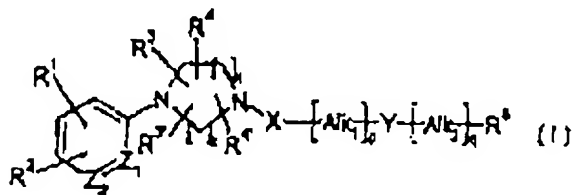


having bonded to a nitrogen atom on the piperazine ring a substituted sulphonyl group or substituted carbonyl group having a heterocyclic moiety, aryl moiety etc., and optionally having a substituent group; a drug containing same as an active ingredient; and as a specific exemplary compound of (I), the compound trans-4-[4-(4-fluorobenzoyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile.

[ Claims ]

[ Claim 1 ] Piperazino-substituted cyanophenyl derivative represented by general formula (I), or salt thereof.

[ Chemical Formula I ]



(Symbols in the formula have the following meanings. R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>: identical or different moieties selected from hydrogen, halogen, cyano, halogeno lower alkyl, nitro, carboxyl, lower alkyl, R<sup>6</sup>-A-, R<sup>7</sup>-S(O)<sub>r</sub>-, lower alkyl-C(=O)- or lower alkyl-O-C(=O)-R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup>: identical or different moieties selected from hydrogen, lower alkyl, carbonyl

optionally substituted with 1 or 2 lower alkyl groups, lower alkyl-C(=O)- or lower alkyl-O-C(=O)-;  $R^3$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  or  $R^4$  may also bond to any same or different carbons on a saturated ring containing two nitrogen atoms.

$R^5$ : hydrogen, halogeno lower alkyl, optionally substituted aryl-lower alkyl- O-, optionally substituted heterocycle-lower alkyl- O-, carboxyl, lower alkyl-O-C(=O)-, carbamoyl optionally substituted with 1 or 2 lower alkyl groups, optionally substituted aryl, optionally substituted heterocycle, optionally substituted cycloalkyl, or  $N(R^8)R^9$ -lower alkyl-O-;  $R^6$ : hydrogen, halogeno lower alkyl, aryl, heterocycle,  $N(R^{10})R^{11}$ , or lower alkyl optionally having an OH or lower alkyl- O- substituent  $R^7$ : hydrogen, lower alkyl, aryl, heterocycle or  $N(R^{12})R^{13}$ ;  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ , identical or different moieties selected from hydrogen, lower alkyl, aryl or heterocycle, with the proviso that  $R^8$  and  $R^9$ ,  $R^{10}$  and  $R^{11}$ , and  $R^{12}$  and  $R^{13}$  may join with adjacent nitrogen atoms to form nitrogen-containing heterocyclic systems which may optionally contain other hetero atoms and optionally have substituents.

A: hydrogen or  $-NR^{14}$ .

$R^{14}$ : hydrogen, optionally substituted lower alkyl, aryl, or heterocycle, with the proviso that  $R^{14}$  and  $R^6$  may join with adjacent nitrogen atoms to form a nitrogen-containing heterocycle which may optionally contain other hetero atoms and optionally have substituents.

Alk1 or Alk2: identical or different moieties selected from optionally branched, optionally substituted lower alkylene, lower alkenylene, or lower alkynylene

k, n: identical or different numbers selected from 1, 2 and 3

p, q: identical or different numbers selected from 0 and 1

m: 1 or 2

r: 0, 1 or 2

X:  $S(O)_m$ ,  $-C(=O)-$ , or  $-C(=S)-$

Y: a bond, oxygen, sulphur,  $-SO-$  or  $-S(O)_2-$ , or  $-NR^{15}$ .

with the proviso that where Y is a bond,  $p + q \leq 1$ . Where  $p, q = 0$  and Y is a bond, at least one moiety selected from  $R^3$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^4$  is a moiety other than hydrogen.

$R^{15}$ : hydrogen, optionally substituted lower alkyl, aryl,  $-C(=O)-R^{16}$ , or  $-C(=O)-O-R^{16}$

$R^{16}$ : hydrogen, optionally substituted lower alkyl, aryl

$Z_1$  or  $Z_2$ : identical or different moieties selected from CH and nitrogen.)

[ Claim 2 ] Drug containing as an active ingredient a cyanophenyl derivative according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[ Detailed Description of the Invention ]

[ 0001 ]

[ Field of Industrial Utilization ] The present invention relates to a novel cyanophenyl derivative useful as a drug, and especially as an anti-androgen drug; salts thereof; and drugs.

[ 0002 ]

[ Prior Art ] Androgen, one of the steroid hormones, is secreted by the testes and adrenal cortex, and gives rise to male hormonal action. Androgen is taken into target cells where it acts on androgen receptors, whereupon the androgen-receptor complexes dimerize. The dimers then bind to the androgen response element on DNA, promoting synthesis of mRNA to induce a protein having androgen action, producing various effects in the body (Prostate Suppl., 6, 1996, 45 -51, Trends in Endocrinology and Metabolism, 1998, 9(8), 317 -324).

[ 0003 ] Disorders for which androgen is an aggravating factor include prostate cancer, prostate hypertrophy, defeminization, hirsutism, baldness, acne and seborrhoea. Accordingly, anti-androgen drugs are used to treat disorders in which androgen plays a part. Anti-androgen drugs currently used clinically include compounds having a pseudo-substrate steroid skeleton and compounds having a non-steroid skeleton. The former includes compounds such as chlormadinone acetate; however such compounds lack adequate differentiation of action with respect to other structurally similar steroids, and are known to give rise to fluctuations in hormone levels in the blood, producing serious side effects such as depressed libido (Jpn. J. Clin. Oncol., 1993, 23 (3), 178-185). Compounds having a non-steroid skeleton, on the other hand, include flutamide (Kokai 49-81332), bicalutamide (GB 8221421, WO 95/19770) and other acyl anilide derivatives, but these do not exhibit adequate levels of anti-androgen activity. Thus, in treatment of prostate cancer concomitant use of an LH-RH agonist is common practice (Nipponrinsho, 1998, 56(8), 2124 -2128). As compounds having a piperazinocyanophenyl skeleton there have been disclosed a substance having oxytocin and vasopressin receptor antagonism (WO95/25443) and a substance having 5HT receptor antagonism (WO96/02525); a cell interaction inhibitor is disclosed in DE 4234295; an intermediate for production of a cell adhesion inhibitor is disclosed in WO97/2245; and substances having anticancer action are disclosed in WO98/00402 and WO98/21648. However, none of these teaches or suggests anti-androgen action.

[ 0004 ]

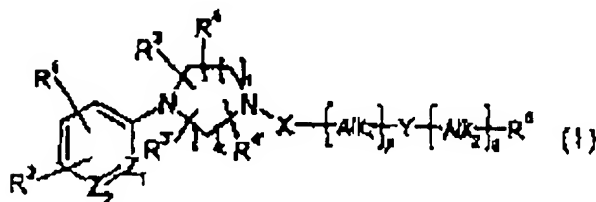
[ Problems the Invention Is Intended to Solve ] The object of the present invention relates to a novel cyanophenyl derivative useful as a drug and especially as an anti-androgen drug; salts thereof; and drugs.

[ 0005 ]

[ Means for Solving the Problems ] As a result of extensive research conducted by the inventors with the object of overcoming the abovementioned problems pertaining to existing anti-androgen drugs, the inventors arrived at the unexpected discovery that a novel cyanophenyl derivative bearing a substituted carbamoyl or substituted sulphamoyl moiety has strong anti-androgen action, as well as good activity when administered orally. The present invention was perfected on the basis of this discovery. Specifically, the invention relates to a cyanophenyl derivative represented by general formula (I), or salt thereof.

[ 0006 ]

[ Chemical Formula 2 ]



(Symbols in the formula have the following meanings.

$R^1, R^2$ : identical or different moieties selected from hydrogen, halogen, cyano, halogeno lower alkyl, nitro, carboxyl, lower alkyl,  $R^6$ -A-,  $R^7$ -S(O)<sub>r</sub>-, lower alkyl-C(=O)- or lower alkyl-O-C(=O)-;

$R^3, R^3', R^4, R^4'$ : identical or different moieties selected from hydrogen, lower alkyl, carbamoyl optionally substituted with 1 or 2 lower alkyl groups, lower alkyl-C(=O)- or lower alkyl-O-C(=O)-;

$R^3, R^3', R^4$  or  $R^4'$  may also bond to any same or different carbons on a saturated ring containing two nitrogen atoms.

$R^5$ : hydrogen, halogeno lower alkyl, optionally substituted aryl-lower alkyl- O-, optionally substituted heterocycle-lower alkyl- O-, carboxyl, lower alkyl-O-C(=O)-, carbamoyl optionally substituted with 1 or 2 lower alkyl groups, optionally substituted aryl, optionally substituted heterocycle, optionally substituted cycloalkyl, or  $N(R^8)R^9$ -lower alkyl-O-;

$R^6$ : hydrogen, halogeno lower alkyl, aryl, heterocycle,  $N(R^{10})R^{11}$ , or lower alkyl optionally having an OH or lower alkyl- O- substituent

$R^7$ : hydrogen, lower alkyl, aryl, heterocycle or  $N(R^{12})R^{13}$ ;

$R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}$ : identical or different moieties selected from hydrogen, lower alkyl, aryl or heterocycle,

with the proviso that  $R^8$  and  $R^9$ ,  $R^{10}$  and  $R^{11}$ , and  $R^{12}$  and  $R^{13}$  may join with adjacent nitrogen atoms to form nitrogen-containing heterocyclic systems which may optionally contain other hetero atoms and optionally have substituents.

A: hydrogen or  $-NR^{14}$ .

$R^{14}$ : hydrogen, optionally substituted lower alkyl, aryl, or heterocycle, with the proviso that  $R^{14}$  and  $R^6$  may join with adjacent nitrogen atoms to form a nitrogen-containing heterocyclic system which may optionally contain other hetero atoms and optionally have substituents.

Alk1 or Alk2: identical or different moieties selected from optionally branched, optionally substituted lower alkylene, lower alkenylene, or lower alkynylene

k, n: identical or different numbers selected from 1, 2 and 3

p, q: identical or different numbers selected from 0 and 1

m: 1 or 2

r: 0, 1 or 2

X:  $S(O)_m$ ,  $-C(=O)-$ , or  $-C(=S)-$

Y: a bond, oxygen, sulphur,  $-SO-$  or  $-S(O)_2-$ , or  $-NR^{15}$ .

with the proviso that where Y is a bond,  $p + q \leq 1$ . Where  $p, q = 0$  and Y is a bond, at least one moiety selected from  $R^3$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^4$  is a moiety other than hydrogen.

$R^{15}$ : hydrogen, optionally substituted lower alkyl, aryl,  $-C(=O)-R^{16}$ , or  $-C(=O)-O-R^{16}$

$R^{16}$ : hydrogen, optionally substituted lower alkyl, aryl

$Z_1$  or  $Z_2$ : identical or different moieties selected from CH and nitrogen.)

The invention further relates to a drug containing as an active ingredient a cyanophenyl derivative represented by the preceding general formula, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. More preferably, a therapeutic drug for disorders in which androgen is an aggravating factor, containing as an active ingredient a cyanophenyl derivative represented by general formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, disorders in which androgen is an aggravating factor being prostate cancer, prostate hypertrophy, defeminization, hirsutism, baldness, acne and seborrhoea. In especially preferred practice a drug composition for treatment of prostate cancer or prostate hypertrophy, containing as an active ingredient a cyanophenyl derivative represented by general formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[ 0007 ]

[ Description of the Embodiments ] A fuller description of compounds represented by general formula (I) follows. In the general formula definitions herein, unless indicated otherwise, the term "lower" refers to a normal or branched carbon chain having a carbon number of from 1 to 6. Optionally substituted aryl, heterocyclic or cycloalkyl moieties

may have from 1 to 3 substituents on the ring. Substituents herein refers to ordinary substituent groups commonly used in the field of substituent groups, examples being optionally OH-substituted lower alkyl, OH, lower alkyl-O-CO-, lower alkyl-O-, lower alkyl-O-lower alkyl, lower alkyl-O- lower alkyl-O-, lower alkyl-S-, lower alkyl-S(=O)-, lower alkyl-S(O)<sub>2</sub>-, lower alkyl-C(=O)-, lower alkyl-C(=O)-O-, lower alkyl-CO-NH-, halogeno lower alkyl, halogeno lower alkyl-O-, halogeno lower alkyl-O-lower alkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted cycloalkyl-lower alkyl, halogen, cyano, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, oxo, carboxyl or lower alkyl-substituted carbamoyl, mono- or di-lower alkyl-amino, mono- or di-lower alkyl-amino-substituted lower alkyl-O-, optionally 1 or 2 lower alkyl, lower alkyl-C(=O)- or lower alkyl-O-C(=O)- -substituted amino, amino-O-, 1 or 2 lower alkyl-substituted sulphamoyl, optionally substituted aryl, optionally substituted aryl-lower alkyl, optionally substituted aryl-lower alkyl-O-, optionally substituted aryl-O-, optionally substituted aryl-S-, optionally substituted aryl-CO-, optionally substituted aryl-SO-, optionally substituted aryl-SO<sub>2</sub>-, optionally substituted aryl-CO-NH-, optionally substituted aryl-SO<sub>2</sub>-NH-, optionally substituted heterocycle, optionally substituted heterocycle-O-, optionally substituted heterocycle-S-, optionally substituted heterocycle-CO-, optionally substituted heterocycle-SO-, optionally substituted heterocycle-SO<sub>2</sub>-, optionally substituted heterocycle-lower alkyl, optionally substituted heterocycle-CO-NH-, optionally substituted heterocycle-SO<sub>2</sub>-NH-, optionally substituted heterocycle-lower alkyl-O-, optionally substituted heterocycle-lower alkyl-CO-, optionally substituted heterocycle-lower alkyl-O-lower alkyl, etc. Especially preferred are halogen, lower alkyl, lower alkyl-O-, lower alkyl-C(=O)-, lower alkyl-O-C(=O)-, lower alkyl-S-, lower alkyl-S(=O)-, lower alkyl-S(O)<sub>2</sub>-, lower alkyl-O-lower alkyl-O-, cyano, nitro, oxo, (=O), mono- or di-lower alkyl-amino-substituted lower alkyl-O-, optionally 1 or 2 lower alkyl, lower alkyl-C(=O)- or lower alkyl-O-C(=O)- -substituted amino, amino-O-, lower alkyl-substituted carbamoyl, optionally 1 or 2 lower alkyl-substituted sulphamoyl, carboxyl, halogeno lower alkyl, halogeno lower alkyl-O-, halogeno lower alkyl-O- lower alkyl-, optionally substituted aryl-O-, optionally substituted aryl-C(=O)-, optionally substituted heterocycle, optionally substituted heterocycle-lower alkyl, optionally substituted heterocycle-O-, optionally substituted heterocycle-CO-, optionally substituted heterocycle-lower alkyl-O-, optionally substituted heterocycle-lower alkyl-CO-, optionally substituted heterocycle-lower alkyl-O-lower alkyl - or OH. "Optionally substituted" herein means that the moiety may have substituents. Exemplary preferred substituents are lower alkyl, halogen and aryl-lower alkyl. "Lower alkyl" is preferably a normal or branched lower alkyl having a carbon number of from 1 to 6, for example, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl,

sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl or n-hexyl. Substituents for optionally substituted lower alkyls include halogen or aryl substituents. "Lower alkylene" is preferably a normal or branched lower alkylene having a carbon number of from 1 to 6, for example, methylene, ethylene, propylene, isopropylene, butylene, pentamethylene or hexamethylene. A C<sub>1-3</sub> alkylene is preferred. "Lower alkenylene" is preferably a normal or branched lower alkenylene having a carbon number of from 2 to 6 and containing at least one double bond at any position; a C<sub>2-4</sub> alkenylene is preferred. "Lower alkynylene" is preferably a normal or branched lower alkynylene having a carbon number of from 2 to 6 and containing at least one triple bond at any position; a C<sub>2-4</sub> alkynylene is preferred. "Aryl" refers to a C<sub>6-12</sub> aromatic hydrocarbon moiety, for example, phenyl, α-naphthyl, β-naphthyl or biphenyl. A C<sub>6-10</sub> moiety is preferred. "Halogen" refers for example to an atom of fluorine, chlorine, bromine or iodine.

[ 0008 ] The lower alkyl moiety of the "halogeno lower alkyl" is preferably one of the C<sub>1-6</sub> alkyl moieties listed above; exemplary halogeno C<sub>1-6</sub> alkyl groups are fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, 2-fluoroethyl, 2,2-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 2-chloroethyl, 2,2-dichloroethyl, 2,2,2-trichloroethyl, 2-bromoethyl and 2-iodoethyl; trifluoromethyl is preferred. "Cycloalkyl" refers to a C<sub>3-10</sub> 3- to 8-membered hydrocarbon moiety, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl etc. "Heterocycle" refers to a 5- to 6-membered heteroaryl moiety or saturated heterocycle containing from 1 to 4 hetero atoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur, or to a bicyclic heteroaryl moiety resulting from fusion of the benzene ring with another heterocycle. Exemplary heteroaryl moieties are pyrrole, imidazole, piperazole, pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, triazole, thiophene, thiopyran, furan, pyran, dioxolan, thiazole, isothiazole, thiadiazole, thiazine, oxazole, isoxazole, oxadiazole, furazan, dioxazole, oxadine, oxadiazine, dioxazine, triazine, tetrazole etc.; saturated heterocycles include pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, oxirane, oxetane, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, [1,4]dioxane, tetrahydrothiophene, [1,4]dioxane etc.; condensed heteroaryl moieties include indole, isoindole, indazole, quinoline, quinazoline, quinoxaline, isoquinoline, benzoimidazole, benzothiophene, benzothiazole, benzofuran, benzofurazan, imidazopyridine, imidazopyrazine, pyridopyridine, phthalazine, naphthyridine, indolizine, purine, quinolizine, cinnoline, isocoumarin, coumarone etc. Preferred moieties are pyridine, pyrimidine, thiophene, furan and other 5- or 6-membered heteroaryl moieties containing 1 or 2 hetero atoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur.



[ 0009 ] "R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> and R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> and R<sup>13</sup> or R<sup>14</sup> and R<sup>6</sup> may join with adjacent nitrogen atoms to form nitrogen-containing heterocyclic systems which may optionally contain other hetero atoms and optionally have substituents" refers to 5- or 6-membered heterocyclic systems that include, in addition to the nitrogen atom adjacent to R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup>, 1 other hetero atom selected from nitrogen, oxygen and sulphur; and optionally having 1 or 2 substituents such as oxo, lower alkyl or aryl. The rings cited as saturated heterocyclic or heteroaryl moieties defined in the preceding "heterocycle" section include those having a bond on a nitrogen atom. Preferred examples are pyrrolidino, piperidino, morpholino, 1-piperidinyl, thiomorpholino, 1-pyrrolyl, 1-imidazolyl, 3-thiazolyl, 3-oxazolyl, 1-pyridyl etc. Of the compounds herein, compounds having tertiary amine or sulphide moieties may be oxidized so that the nitrogen or sulphur is in the appropriate oxidation state, and these oxidized derivatives are all encompassed [in the invention]. The compounds herein also include pharmaceutically acceptable proto-drugs.

Pharmaceutically acceptable proto-drugs are moieties that, through solvolysis or being placed under physiological conditions, convert to primary amine, secondary amine, OH, COOH etc. herein.

[ 0010 ] Compound (I) herein exists as different geometrical isomers depending on the amide linkage. Depending on substituent type it may have one or more carbon, oxygen sulphur etc. chiral centres or axial asymmetry, and thus exist as an optical isomer such as (R), (S) etc., a raceme, or a diastereomer etc. Also depending on substituent type it may contain a double bond, and thus exist as a geometrical isomer such as (Z) or (E) isomer, or, based on a ring such as cyclohexene etc., as a cis- or trans- isomer. These isomers, either in isolated form or in admixture, are encompassed in the invention. The compounds herein form salts. Specifically, they form acid addition salts with inorganic acids and organic acids, as well as salts with inorganic and organic bases; pharmaceutically acceptable salts are preferred. Specific examples of such salts are addition salts with hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, sulphuric acid, nitric acid, phosphoric acid and other such mineral acids, formic acid, acetic acid, propionic acid, oxalic acid, malonic acid, succinic acid, fumaric acid, maleic acid, lactic acid, malic acid, tartaric acid, citric acid, methanesulphonic acid, ethanesulphonic acid, benzenesulphonic acid, toluenesulphonic acid and other organic acids, aspartic acid, glutamic acid and other such acidic amino acids; sodium, potassium, magnesium, calcium, aluminium, lithium and other inorganic salts; and salts with methylamine, ethylamine, ethanolamine and other organic bases, or lysine, ornithine and other basic amino acids. Quaternary ammonium salts are also acceptable. Quaternary ammonium salts specifically include lower alkyl halides, lower alkyl triflates, lower alkyl silates or

### [ 001 ] First Synthesis Method

$$\begin{array}{c} R^4 \\ | \\ R^1 \text{---} \text{C}_6\text{H}_2 \text{---} \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{NH} \text{---} R^6 \\ | \quad | \quad | \quad | \\ R^2 \quad R^3 \quad R^5 \quad R^6 \\ (I) \end{array} + \text{HO} \text{---} \text{X} \text{---} \left[ \text{A} \text{---} \text{B} \right]_x \text{---} \left[ \text{C} \text{---} \text{D} \right]_y \text{---} \text{R}^8 \longrightarrow (II)$$

(Symbols are as defined above.)

14.

way. In this instance it is desirable to use a solvent consisting of an amide derivative such as *N,N*-dimethylformamide (DMF). Synthesis of sulphonamides from sodium sulphonate or other sulphonic acid salt by reaction with an amine using an activator such as triphenylphosphine dibromide or triphenylphosphine dichloride is also known, and these methods may be used to synthesize a sulphonamide from known sulphonic acid or salt thereof.

[ 0012 ] Of special usefulness herein is a reaction employing an acid anhydride or sulphonyl chloride, or conducted in the presence of an active ester, or a reaction with isocyanate or thioisocyanate. Although depending on the reactive derivative or condensing agent used in the reaction, reaction is typically carried out in ordinary dichloromethane, dichloroethane, chloroform or other halogenated hydrocarbon, benzene, toluene, xylene or other aromatic hydrocarbon, ether, tetrahydrofuran or other ether, acetic acid ethyl ester or other ester, acetonitrile, DMF, *N,N*-dimethylacetamide (DMA), *N*-methylpyrrolidone, dimethyl imidazolidinone or organic solvent that is inert with respect to the reaction; and depending on the reactive derivative is conducted under cooling or cooling/room temperature, at room temperature, or under heating. During the reaction it may be advantageous in some instances to use an excess of substituted amine (II) or to conduct the reaction in the presence of a base such as *N*-methyl morpholine, trimethylamine, triethylamine, diisopropylethylamine, *N,N*-dimethylaniline, pyridine, *N,N*-dimethylaminopyridine (DMAP), picoline, lutidine, collidine, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), or 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN), so that the reaction proceeds smoothly. Pyridine and the like can also be used as a solvent. In some instances it is desirable for oxygen, sulphur, nitrogen or other atoms present in the molecule to bind to a protective group; protective groups for this purpose are discussed by Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd ed., and may be used as appropriate for the reaction conditions.

[ 0013 ] Second Synthesis Method

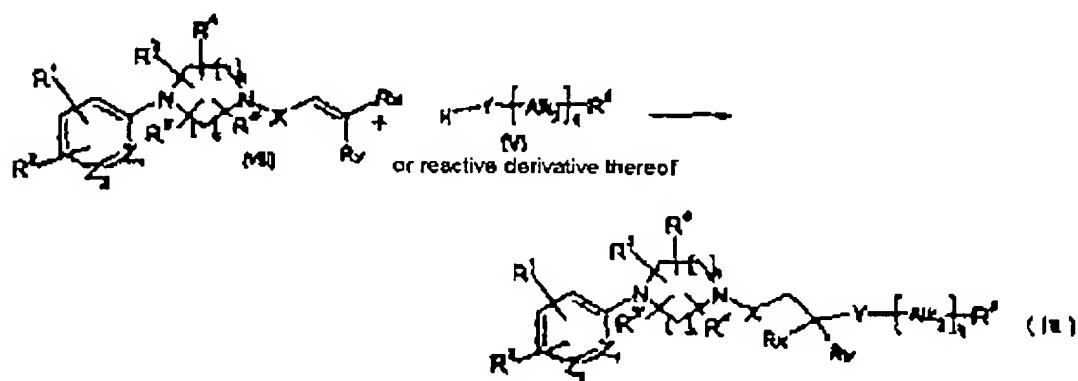
[ Chemical Formula 4 ]



acetic acid ethyl ester or other ester, acetone, methyl ethyl ketone, nitromethane, acetonitrile, DMF, DMA, *N*-methyl pyrrolidone, dimethyl imidazolidinone, dimethyl sulphoxide, hexamethyl phosphoramide, 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone, 1,3-dimethyl-2-imidazolidinone, or other such organic solvent which is inert with respect to the reaction; and depending on the reactive derivative and base used, may be carried out conducted under cooling or cooling/room temperature, or at room temperature/heating.

[ 0014 ] Third Synthesis Method

[ Chemical Formula 5 ]

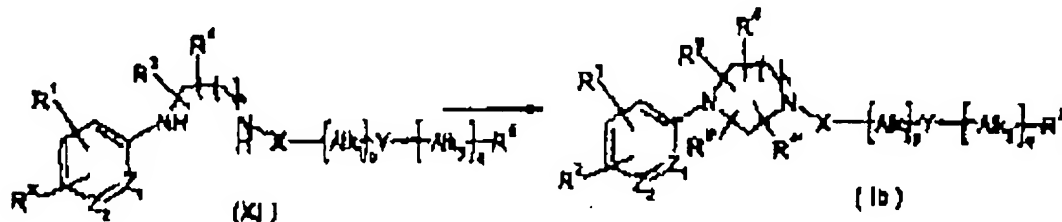


(Symbols are as defined above. Rx and Ry denote hydrogen, lower alkyl, aryl, heterocycle, -O-(substituted)alkyl, -O-(substituted)aryl or -O-(substituted) heterocycle) This synthesis method is another method for synthesizing compound (Ia) herein, and involves reacting a compound represented by general formula (VIII) with a compound represented by general formula (V) or a reactive derivative thereof; and, where a protective group is present, eliminating the protective group. During the reaction it is possible to use various conditions known as conjugate addition. Exemplary reactive derivatives of compound (V) include metal salts (e.g. lithium, sodium, potassium, cesium, cerium, copper), quaternary ammonium salts etc. Conducting the reaction in the reaction system in the presence of lithium carbonate, sodium carbonate, potassium carbonate, calcium carbonate, sodium hydrogencarbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide, barium hydroxide, sodium hydride or other inorganic salt, triethylamine, potassium butoxide, sodium methoxide, diisopropylethylamine, lithium diisopropylamide, sodium hexamethyldisilazide, potassium hexamethyldisilazide, lithium hexamethyldisilazide, *N,N*-dimethyl aniline, pyridine, DMAP, picoline, lutidine, collidine, DBCU, DBN or other organic base is advantageous in terms of the reaction proceeding smoothly. Pyridine etc. can also be used as a solvent. The reaction may also be carried out under various acidic

conditions such as [those brought about with] acetic acid, trifluoroacetic acid, tosylic acid or other organic acid, ammonium chloride, hydrochloric acid, sulphuric acid or other inorganic acid, boron trifluoride, ammonium chloride, tin(IV) chloride or other Lewis acid, or an acidic ion exchange resin or silica gel. Acetic acid and the like can also be used as a solvent. Although dependent on the compound, base etc. used, the reaction is typically carried out in dichloromethane, dichloroethane, chloroform or other halogenated hydrocarbon, benzene, toluene, xylene or other aromatic hydrocarbon, methanol, ethanol, isopropanol, isoamyl alcohol, t-butanol, 2-ethoxyethanol or other alcohol, ether, tetrahydrofuran or other ether, acetic acid ethyl ester or other ester, acetone, methyl ethyl ketone, nitromethane, acetonitrile, DMF, DMA, *N*-methyl pyrrolidone, dimethyl imidazolidinone, dimethyl sulphoxide, hexamethyl phosphoramide, 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone, 1,3-dimethyl-2-imidazolidinone, or other such organic solvent which is inert with respect to the reaction; and depending on the reactive derivative and base used, may be carried out conducted under cooling or cooling/room temperature, or at room temperature/heating.

[ 0015 ] Fourth Synthesis Method

[ Chemical Formula 6 ]



derivative, may be carried out conducted under cooling or cooling/room temperature, or at room temperature/heating. Organic acids such as acetic acid or trifluoroacetic acid are especially preferred.

[ 0016 ] Compounds herein synthesized by the methods described hereinabove may be subjected to reactions known in the art, such as oxidation, reduction, esterification, amidation, hydrolysis, condensation or substitution, to convert the functional group to effect conversion to another compound herein; some of these are given in the Synthesis Examples. Compounds herein synthesized in this way may be isolated in free form or as a salt, hydrate or solvate. Salts of compound (I) herein may be synthesized by a salt-forming reaction using ordinary methods. Compounds may be isolated by extraction, concentration, distillation, crystallization, filtration, recrystallization, various chromatographic techniques or other common chemical procedure. The various isomers may be synthesized selectively by selecting the appropriate starting material compounds, reactants and reaction conditions; or separated utilizing physical differences among isomers. For example, in the case of optical isomers, by selecting the appropriate starting material or by resolving a racemic compound (for example, optical resolution by deriving a diastereomer salt, typically with an optically active base) it is possible to derive a chemically pure isomer. Drug preparations containing one or two or more of the compounds herein, their salts or pharmaceutically acceptable proto-drugs as active ingredients may be prepared using carriers, vehicles, and other adjuvants commonly used in pharmaceutical preparation.

[ 0017 ] [The preparations] may be administered orally as a tablet, pill, capsule, granules, powder, liquid; or parenterally as an injection (intravenous, intramuscular, etc.), suppository, transdermally etc. Dosage will depend on the age, sex etc. of the patient and may be selected appropriately for the individual, but typically the oral dosage for an adult is about 0.01 -500 mg per day, and the parenteral dosage for an adult about 0.001 -50 mg per day, and this is administered once or divided and administered 2-4 times. Orally administered solid compositions herein include tablets, powders and granules. These solid compositions may be admixed with one or more active ingredients, at least one inactive diluent (e.g. lactose, mannitol, glucose, hydroxypropyl cellulose, microcrystalline cellulose, starch, polyvinyl pyrrolidone, or magnesium metasilicate aluminate). Compositions may also include, using ordinary methods, adjuvants other than inert diluents, such as magnesium stearate and other lubricants, calcium carboxymethyl cellulose and other disintegrants, lactose and other stabilizers, or glutamic acid, aspartic acid and other solubilizing agents. Tablets and pills may be sugar coated or gastric-

coated/enteric-coated with a film of sucrose, gelatin, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose phthalate etc.

[ 0018 ] Liquid compositions for oral administration include pharmaceutically acceptable emulsions, solutions, suspensions, syrups, elixirs etc. and contain commonly used inactive diluents such as purified water and ethanol. The compositions may in addition to inactive diluents contain adjuvants such as moistening agents and suspensions, sweeteners, flavourings, fragrances, or preservatives. Injections for parenteral administration include sterile, aqueous or nonaqueous solutions, suspensions and emulsions. Aqueous solutions and suspensions may contain, for example, distilled water for injections or physiological saline. Nonaqueous solutions and suspensions may contain, for example, propylene glycol, polyethylene glycol, olive oil or other vegetable oil, ethanol or other alcohol, POLYSORBATE 80 (trade name) etc. The compositions may additionally contain preservatives, lubricants, emulsifiers, dispersants, stabilizers (e.g. lactose), solubilizing agents (e.g. glutamic acid, aspartic acid) and other such adjuvants. [Compositions] may be sterilized by filtration through a bacteria-trapping filter, by including a bactericide, or by irradiation. Sterile solid compositions may be dissolved in sterile water or a sterile injection solvent prior to use.

[ 0019 ] A fuller understanding of the invention is provided through the following examples. The examples should not be construed as limiting of the invention. The following reference examples describe the method of preparation of the starting material compounds employed in the examples.

#### [ 0020 ] Reference Example 1-1

Trans-4-(2,5-dimethylpiperazin-1-yl)-2-trifluoromethyl benzonitrile  
4-fluoro-2-trifluoromethyl benzotriazole (1 g) and trans-2,5-dimethylpiperazine (2.4 g) were dissolved in DMF (30 ml) and heated overnight at 80°C. Water was added to the reaction liquid, which was then extracted with ethyl acetate and dried over anhydrous sodium sulphate. The solvent was distilled out in vacuo. The residuum was purified by silica gel column chromatography; 1.3 g of the titled compound was obtained from the chloroform-methanol (10:1 v/v) eluted fraction. Reference Examples 1-2 to 1-7 were synthesized analogously to Reference Example 1-1. Structures and properties are given in Table 1.

#### Reference Example 2

##### Synthesis of t-butyl 3-methylpiperazine-1-carboxylate

Under cooling with ice, 15 ml of DIBOC (10.9 g) tetrahydrofuran (THF) solution was added to 150 ml of 2-methyl piperazine (10 g) THF solution. After stirring overnight the solvent was distilled out in vacuo. Water was added to the residue, and after extraction



with ethyl acetate the organic layer was dried, and the solvent distilled out in vacuo, to give 8.94 g of the titled compound in the form of a yellow oily substance.

#### Reference Example 3

##### **t-butyl 4-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-3-methylpiperazine-1-carboxylate**

The t-butyl 3-methylpiperazine-1-carboxylate (4.46 g) synthesized in Reference Example 2, 4-fluoro-3-trifluoromethyl benzonitrile (6.74 g) and diisopropylethylamine (7.76 ml) were placed in DMF (50 ml) and stirred for 2 days at 100°C. The reaction liquid was diluted with water, and after extraction with ethyl acetate the organic layer was dried, and the solvent distilled out in vacuo. The residuum was purified by silica gel column chromatography; 5.6 g of the titled compound, in the form of white crystals, was obtained from the hexane-ethyl acetate (3:1 v/v) eluted fraction.

#### [ 0021 ] Reference Example 4

##### **4-(2-methylpiperazin-1-yl)-2-trifluoromethyl benzonitrile**

The t-butyl 4-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-3-methylpiperazine-1-carboxylate (2.85 g) synthesized in Reference Example 3 was placed in trifluoroacetic acid (50 ml) and stirred for 2 hours at 0°C -room temperature. The solvent was distilled out in vacuo, and after neutralization with saturated sodium bicarbonate solution and extraction with ethyl acetate, the organic layer was dried, and the solvent distilled out in vacuo. The residuum was purified by silica gel column chromatography; 5.6 g of the titled compound, in the form of pale yellow-white crystals, was obtained from the chloroform-methanol-28% aqueous ammonia (10:1:0.1 v/v/v) eluted fraction. Properties for Reference Examples 2 -4 are given in are given in Table 2, Reference Example II.

#### Reference Example 5

##### **4-(4-benzyl-2-isopropyl-3-oxopiperazin-1-yl)-2-trifluoromethyl benzonitrile**

Diisopropylamine (1.22 ml) was dissolved in THF (20 ml), and 1.55 M butyl lithium/hexane solution (5.6 ml) at -20°C was added thereto, followed by stirring for 10 minutes and then cooling to 78°C. An anhydrous THF solution (20 ml) of the 4-(4-benzyl-3-oxopiperazin-1-yl)-2-trifluoromethyl benzonitrile (2.08 g) synthesized in Reference Example 1-6 was added dropwise, and after stirring for 20 minutes, isopropyl iodide (0.87 ml) was added. After bringing up to room temperature and stirring for one hour, the reaction liquid was poured into saturated ammonium chloride solution, and after extraction with ethyl acetate the organic layer was dried, and the solvent distilled out in vacuo. The residuum was purified by silica gel column chromatography; 1.4 g of the titled compound, in the form of a frothy substance, was obtained from the hexane-ethyl acetate (1:1 v/v) eluted fraction.

#### Reference Example 6-1

#### 4-(4-benzyl-2-isopropylpiperazin-1-yl)-2-trifluoromethyl benzonitrile

To an anhydrous THF solution (20 ml) of the 4-(4-benzyl-2-isopropyl-3-oxopiperazin-1-yl)-2-trifluoromethyl benzonitrile (1.36 g) synthesized in Reference Example 5 was added dropwise 1 M borane-THF solution (7.1 ml) at 0°C, and stirred for one hour. Temperature was then brought up to room temperature, and stirring was continued for an additional 6 hours. Methanol (15 ml) and 1 N hydrochloric acid (34 ml) were added, and after heating/refluxing for 15 minutes the reaction solution was concentrated in vacuo. After neutralization with saturated sodium bicarbonate solution and extraction with ethyl acetate the organic layer was dried, and the solvent distilled out in vacuo. The residuum was purified by silica gel column chromatography; 1.22 g of the titled compound, in the form of an oily substance, was obtained from the hexane-ethyl acetate (5:1 v/v) eluted fraction.

Reference Example 6-2 was synthesized analogously to Reference Example 6-1.

#### Reference Example 7-1

##### 4-(2-isopropylpiperazin-1-yl)-2-trifluoromethyl benzonitrile

The 4-(4-benzyl-2-isopropylpiperazin-1-yl)-2-trifluoromethyl benzonitrile (1.17 g) synthesized in Reference Example 6-1 and 10% palladium carbon (120 mg) were placed in methanol (25 ml) and stirred for 9 hours at room temperature under nitrogen at normal pressure. The insoluble matter was filtered out with celite, the filtrate concentrated in vacuo, and the residuum purified by silica gel column chromatography. 0.79 g of the titled compound, in the form of a yellow oily substance, was obtained from the chloroform-methanol-29% aqueous ammonia (10:1:0.1 v/v/v) eluted fraction. Reference Example 7-2 was synthesized analogously to Reference Example 7-1. Properties for Reference Examples 5 to 7-2 are given in are given in Table 2, Reference Example III.

#### [ 0022 ] Reference Example 8-1

##### N-[2-(4-cyano-3-trifluoromethylanilino)-1,1-dimethylethyl]-4-fluorobenzene sulphonamide

4-(2-amino-2-methylpropylamino)-2-trifluoromethyl benzonitrile (1.0 g) was dissolved in dichloromethane (30 ml). 4-fluorobenzenesulphonyl chloride (833 mg) was added dropwise, followed by stirring at room temperature for 2.5 hours. Ethyl acetate was added, and after washing with water the material was dried and the solvent concentrated in vacuo. The residuum was purified by silica gel column chromatography; 1.4 g of the titled compound was obtained from the hexane-ethyl acetate (1:1 v/v) eluted fraction. Subsequent crystallization from ethyl acetate-hexane gave 1.08 g of the titled compound. Example 8-2 was synthesized analogously to Reference Example 8-1.

##### N-[4-(4-cyano-3-trifluoromethylanilino)butyl]-4-fluorobenzamide

#### Reference Example 9-1

(2S, 5R)-4-(2,5-dimethylpiperazin-1-yl)-2-trifluoromethyl benzonitrile  
(+/-)-trans-4-(2,5-dimethylpiperazin-1-yl)-2-trifluoromethyl benzonitrile (50 g) was dissolved in ethanol-water (9:1 v/v) (500 ml), and (-)-dibenzoyltartaric acid (16.6 g) was added to obtain 21.6 g of the salt. Subsequent recrystallization from ethanol-water gave 15.7 g of the salt. 30 g of this salt was suspended in toluene (200 ml), a 5% potassium carbonate aqueous solution (200 ml) was added, and the mixture was stirred for 2 hours at room temperature. After extraction with ethyl acetate the solvent was distilled out, yielding 18 g of the titled compound.

#### Reference Example 9-2

(2R, 5S)-trans-4-(2,5-dimethylpiperazin-1-yl)-2-trifluoromethyl benzonitrile was synthesized by the same procedure as Reference Example 9-1, using (+)-dibenzoyltartaric acid

#### Reference Example 10-1

(2S, 5R)-4-(4-benzyl-2,5-dimethylpiperazin-1-yl)-2-trifluoromethyl benzonitrile  
To a solution of (2R, 5S)-1-benzyl-2,5-dimethylpiperazine (1.0 g) in pyridine (10 ml) were added 4-fluoro-2-trifluoromethyl benzonitrile (926 mg) and triethylamine (2.0 ml), stirring the mixture for 2 days at 90°C. The residuum obtained by concentrating the reaction liquid was purified by silica gel column chromatography; 620 mg of the titled compound, in the form of a white solid, was obtained from the n-hexane-ethyl acetate (9:2 v/v) eluted fraction.

#### Reference Example 10-2

(2S, 5R)-4-(4-allyl-2,5-dimethylpiperazin-1-yl)-2-trifluoromethyl benzonitrile was synthesized by the same procedure as Reference Example 10-1, using (2R, 5S)-1-allyl-2,5-dimethylpiperazine.

#### [ 0023 ] Reference Example 11-1

(2S, 5R)-4-(2,5-dimethylpiperazin-1-yl)-2-trifluoromethyl benzonitrile  
To a solution of (2S, 5R)-4-(4-benzyl-2,5-dimethylpiperazin-1-yl)-2-trifluoromethyl benzonitrile (0.31 g) in dichloroethane (20 ml) was added 1-chloroethyl chloroformate (0.92 ml), stirring the mixture for 2 days under heating/reflux. The reaction liquid was concentrated, methanol (20 ml) was added, and the mixture was stirred for 1 day under heating/reflux. The reaction liquid was concentrated and the residuum was purified by silica gel column chromatography; 0.19 g of the titled compound, in the form of a yellow oily substance, was obtained from the chloroform-methanol (9:1 v/v) eluted fraction. The specific optical rotation of the compound and its behaviour in an optically active HPLC

column matched that of the compound of Reference Example 11-1 prepared with (-)-DIBETA.

#### Reference Example 11-2

(2S, 5R)-4-(2,5-dimethylpiperazin-1-yl)-2-trifluoromethyl benzonitrile was synthesized by the same procedure as Reference Example 11-1, from (2S, 5R)-4-(4-allyl-2,5-dimethylpiperazin-1-yl)-2-trifluoromethyl benzonitrile.

#### Reference Example 12

4-(2-benzylamino-2-methylpropylamino)-2-trifluoromethyl benzonitrile

4-(2-amino-2-methylpropylamino)-2-trifluoromethyl benzonitrile (2.51 g) was dissolved in dichloromethane (50 ml), and to this were added acetic acid (0.6 ml) and benzaldehyde (1.09 ml). Sodium triacetoxy borohydride (3.1 g) was added and the mixture stirred overnight at room temperature. Saturated sodium bicarbonate aqueous solution was added, followed by extraction with dichloromethane. The organic layer was dried and the solvent concentrated in vacuo. The residuum was purified by silica gel column chromatography; 3.2 g of the titled compound, in the form of a colourless oily substance, was obtained from the ethyl acetate-hexane (1:1 v/v) eluted fraction.

#### Reference Example 13

4-(4-benzyl-5,5-dimethyl-2-oxopiperazin-1-yl)-2-trifluoromethyl benzonitrile

4-(2-benzylamino-2-methylpropylamino)-2-trifluoromethyl benzonitrile (2.52 g) was dissolved in THF (30 ml). To this were added water (15 ml) and 40% formalin (1.66 ml), stirring for 14 hours while heating at 80 degrees. The solvent was concentrated, water was added, and extraction with ethyl acetate was performed, followed by in vacuo distillation of the organic layer. The residuum was purified by silica gel column chromatography; 1.58 g of the titled compound was obtained from the ethyl acetate-hexane (1:1 v/v) eluted fraction. Properties for Reference Example 8-1 to 13 are given in Table 3. The structures and properties of the above Reference Example compounds are given in the following tables. Symbols appearing in the tables denote the following.

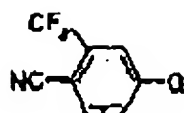
Ref. No.: Reference Example number, DATA: physicochemical properties, NMR: nuclear magnetic resonance spectrum (unless indicated otherwise, measured in DMSO-d<sub>6</sub>, TMS internal standard), MS: mass spectrometry values; Me: methyl, iPr: isopropyl, Ph: phenyl

Remarks: Indicates configuration of compounds having R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> (compounds not so denoted are compounds without racemes or steric isomers); or, for compounds that have formed salts, the salt.

[ 0024 ]

[ Table 1 ]

Reference Example I



Ref. No.	Q	DATA	Remarks
1-1		NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.20(3H, d, J=7), 2.72(1H, dd, J=5, 13), 3.02-3.18(1H, m), 3.28-3.48(3H, m), 3.70-3.82(1H, m), 4.01-4.14(1H, m), 6.88(1H, dd, J=2, 9), 7.11(1H, d, J=2), 7.82(1H, d, J=9)	none
1-2		NMR: δ: 2.41(1H, br), 2.78-2.83(4H, m), 3.33-3.38(4H, m), 7.21(1H, dd, J=2, 7), 7.37(1H, d, J=2), 7.81(1H, d, J=7)	
1-3		NMR: δ: 1.69-1.77(2H, m), 2.20(1H, br), 2.81-2.88(2H, m), 2.83-2.87(2H, m), 3.85-3.88(2H, m), 3.82-3.88(2H, m), 7.00-7.05(2H, m), 7.14(1H, d, J=8)	
1-4		NMR: δ: 1.08(3H, s), 1.81(2H, br), 3.02(2H, d, J=6), 6.88-6.97(1H, m), 7.04-7.11(1H, m), 7.15(1H, br), 7.84(1H, d, J=9)	
1-5		NMR: δ: 1.38(2H, m), 1.38-1.47(8H, m), 1.52-1.82(2H, m), 3.83-3.88(2H, m), 3.88-3.94(2H, m), 6.88-6.94(1H, m), 7.01(1H, br), 7.25-7.31(1H, m), 7.70(1H, d, J=9)	
1-6		NMR: δ: 2.37-2.44(2H, m), 3.89-3.76(2H, m), 4.17(2H, m), 4.68(2H, m), 7.20(1H, dd, J=2, 7), 7.25-7.30(1H, m), 7.83(1H, d, J=9)	
1-7		NMR: δ: 1.03(3H, d, J=6), 2.24-2.39(2H, m), 2.87-2.82(2H, m), 3.82-3.85(2H, m), 7.37-7.31(1H, m), 7.88(1H, d, J=9)	ole

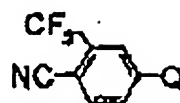
[ 0025 ]

[ Table 2 ]

Reference Example II

Ref. No.	DATA
2	NMR: δ: 0.82(3H, d, J=6), 1.28(3H, s), 2.13-2.28(1H, m), 2.43-2.65(2H, m), 2.74-2.83(1H, m), 3.88-3.78(2H, m)
3	NMR: δ: 1.05(3H, d, J=7), 1.42(3H, s), 2.83-3.25(2H, m), 3.88-3.81(2H, m), 3.84-3.88(1H, m), 4.23-4.38(1H, br), 7.15-7.21(1H, m), 7.22-7.27(1H, m), 7.83-7.87(1H, m)
4	NMR: δ: 1.12(3H, d, J=6), 2.30-2.60(1H, br), 2.80-2.70(1H, m), 2.78-2.88(2H, m), 2.83-3.83(2H, m), 3.58-3.65(1H, m), 4.12-4.21(1H, m), 7.14-7.19(1H, m), 7.22(1H, d, J=2), 7.81(1H, d, J=9)

# Reference Example III



Ref. No.	Q	DATA
5		NMR δ: 0.87(3H, d, J=8), 1.07(3H, d, J=8), 2.10-2.33(1H, m), 3.43-3.60(2H, m), 3.63-3.89(1H, m), 3.76-3.89(1H, m), 4.30(1H, d, J=7), 4.43(1H, d, J=15), 4.71(1H, d, J=15), 7.21-7.24(5H, m), 7.28-7.38(2H, m), 7.91(1H, d, J=8)
6-1		NMR δ: 0.88(3H, d, J=7), 0.81(3H, d, J=7), 1.85-2.00(1H, m), 2.01-2.11(1H, m), 2.60-2.81(1H, m), 2.82-2.94(2H, m), 3.17-3.28(1H, m), 3.36(1H, d, J=13), 3.67(1H, d, J=13), 3.77-3.87(2H, m), 7.16-7.22(2H, m), 7.34-7.39(1H, m), 7.50-7.58(4H, m), 7.75(1H, d, J=8)
8-3		NMR δ: 1.15(3H, d), 1.40-2.48(2H, m), 2.33-2.43(4H, m), 3.51(2H, m), 7.15-7.40(7H, m), 7.76(1H, d, J=8)
7-1		NMR δ: 0.88(3H, d, J=7), 0.87(3H, d, J=7), 2.20-2.44(1H, m), 2.82-2.98(2H, m), 2.84-2.92(1H, m), 3.00-3.14(2H, m), 3.83-3.77(2H, m), 7.13-7.18(2H, m), 7.71(1H, d, J=8)
7-2		NMR δ: 1.05(3H, d), 2.77-2.88(2H, m), 3.24-3.43(4H, m), 7.16-7.38(2H, m), 7.74(1H, d, J=8)

[ 0026 ]

[ Table 3 ]

# Reference Example IV

Ref. No.	DATA
6-1	MS(FAB) 318 [M+H] <sup>+</sup>
6-2	MS(FAB) 360 [M+H] <sup>+</sup>
6-1	MS(FAB) 354 [M+H] <sup>+</sup> ; (α) 35→100.8 (α=1.016, EION)
6-2	MS(FAB) 396 [M+H] <sup>+</sup> ; (α) 35→17.04 (α=1.014, EION)
10-1	NMR(CDCl <sub>3</sub> ) 1.02(3H, d, J=7), 1.24(3H, d, J=7), 2.48(1H, dd, J=2, 6), 2.89(1H, dd, J=4, 12), 3.16(1H, m), 3.37(1H, d, J=12), 3.48(1H, dd, J=3, 12), 3.57(1H, d, J=14), 3.97(1H, d, J=14), 4.00(1H, m), 6.86(1H, dd, J=3, 9), 7.08(1H, d, J=3), 7.28-7.39(5H, m), 7.56(1H, d, J=8)
10-2	NMR δ: 0.82(3H, d, J=7), 1.13(3H, d, J=8), 6.10-6.16(1H, m), 6.18-6.28(1H, m), 6.72-5.80(1H, m), 7.14-7.26(2H, m), 7.78(1H, d, J=8)
11-1	NMR δ: 0.05-0.08(1H, m), 0.81-0.84(1H, m), 0.20-0.24(1H, m), 13.81(1H, m)
12	NMR δ: 1.13(3H, d), 3.83-3.18(2H, m), 3.32(2H, m), 6.88-6.80(2H, m), 7.12-7.40(5H, m), 7.89(1H, d, J=8)
13	NMR δ: 1.28(3H, d), 3.74(2H, m), 3.80(2H, m), 3.70(2H, m), 7.30-7.40(5H, m), 7.87-7.85(1H, m), 8.06-8.15(1H, m), 8.30(1H, d, J=8)

[ 0027 ] Example 1-1

trans-4-[4-(4-fluorobenzoyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]-2-(trifluoromethyl) benzonitrile

The trans-4-(2,5-dimethylpiperazin-1-yl)-2-trifluoromethyl benzonitrile (300 mg)

synthesized in Reference Example 1-1 was dissolved in dichloromethane (10 ml), and to

this was added pyridine (0.1 ml). Under ice chilling, p-fluorobenzoyl chloride (0.14 ml) was added dropwise. After stirring for 2 hours at room temperature, saturated sodium bicarbonate aqueous solution was added, followed by extraction with dichloromethane. The organic layer was dried and the solvent concentrated in vacuo. The residuum was purified by silica gel column chromatography; 370 mg of the titled compound was obtained from the chloroform-methanol (50:1 v/v) eluted fraction. Subsequent recrystallization from ethyl acetate-diisopropyl ether yielded 266 mg of the titled compound in the form of colourless crystals. Examples 1-2 to 1-32 were synthesized analogously to Example 1-1

#### Example 2-1

(2S, 5R)-4-[4-(4-fluorophenylacetyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]-2-trifluoromethyl benzonitrile

The (2S, 5R)-4-(2,5-dimethylpiperazin-1-yl)-2-trifluoromethyl benzonitrile (500 mg) synthesized in Reference Example 9-1 and 4-fluorophenylacetic acid (545 mg) were dissolved in DMF (7.5 ml), adding HOBt (477 mg) and triethylamine (0.5 ml). Next, under ice chilling, WSC (750 mg) was added, followed by stirring for 3 hours at room temperature. 3 N sodium hydroxide aqueous solution was added, and an extraction with dichloromethane was performed. The organic layer was washed with 1 N hydrochloric acid and then with saturated saline, dried, and the solvent concentrated in vacuo. The residuum was purified by silica gel column chromatography; the titled compound was obtained from the chloroform-methanol (200:1 v/v) eluted fraction. Subsequent recrystallization from diethyl ether-diisopropyl ether yielded 425 mg of the titled compound in the form of colourless crystals. Examples 2-2 to 2-23 were synthesized analogously to Example 2-1.

#### [ 0028 ] Example 3

(2S, 5R)-4-[4-(2,5-dimethyl-3-pyridylmethoxyacetyl)piperazin-1-yl]-2-trifluoromethyl benzonitrile

3-pyridylmethanol (141 mg) and potassium t-butoxide (141 mg) were suspended in THF (10 ml) and stirred for 30 minutes. (2S, 5R)-4-(4-chloroacetyl-2,5-dimethylpiperazin-1-yl)-2-trifluoromethyl benzonitrile (141 mg) was added and stirred for 3 hours at 60 degrees. Under ice chilling, ammonium chloride aqueous solution was added, followed by extraction with ethyl acetate. The solvent was concentrated in vacuo, and the residuum was then purified by silica gel column chromatography; 177 mg of the titled compound was obtained from the chloroform-methanol (20:1 v/v) eluted fraction.

#### Example 4-1

trans-4-[2,5-dimethyl-4-(3-morpholinopropionyl)piperazin-1-yl]-2-trifluoromethyl benzonitrile monohydrochloride

trans-4-(4-acryloyl-2,5-dimethylpiperazin-1-yl)-2-trifluoromethyl benzonitrile (150 mg) and morpholine (140 mg) were dissolved in toluene (10 ml) and heated/refluxed overnight. After concentrating the solvent in vacuo the residuum was purified by silica gel column chromatography; 540 mg of the titled compound, in the form of an oily substance, was obtained from the chloroform-methanol (100:1 v/v) eluted fraction. This was dissolved in ethanol and 4 N ethyl acetate hydrochloride was added, yielding 450 mg of the titled compound, in the form of color crystals. Example 4-2 was synthesized analogously to Example 4-1.

[ 0029 ] Example 5-1

4-[3-(4-fluorobenzoyl)-4,4-dimethyl-1-imidazolidinyl]-2-trifluoromethyl benzonitrile  
The N-[4-(4-cyano-3-trifluoromethylanilino)butyl]-4-fluorobenzamide (800 mg) synthesized in Reference Example 8-2 was suspended in acetic acid (15 ml), adding formalin (362 mg) and one drop of concentrated hydrochloric acid, followed by heating for 2 hours at 50°C. The residuum obtained by distilling out the solvent was purified by silica gel column chromatography, yielding 520 mg of the titled compound from the chloroform-methanol (100:2 v/v) eluted fraction. Crystallization from methanol yielded 343 mg of the titled compound. Example 5-2 was synthesized analogously to Example 5-1.

Example 6

(2S, 5R)-4-[2,5-dimethyl-4-(4-piperidinyl)acetylpiperazin-1-yl]-2-trifluoromethyl benzonitrile monohydrochloride

The (2S, 5R)-4-[2,5-dimethyl-4-[1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)morpholin-4-yl]acetylpiperazin-1-yl]-2-trifluoromethyl benzonitrile (1.84 g) synthesized in Example 2-22 was dissolved in ethyl acetate (36 ml), adding 4 N ethyl acetate hydrochloride aqueous solution and stirring for 2 hours at room temperature. Ethyl acetate was added, and after washing with saturated potassium hydroxide solution the solvent was concentrated in vacuo. The residuum was crystallized from diethyl ether, and recrystallized from ethanol-diethyl ether, yielding 1.20 g of the titled compound.

Example 7

(2S, 5R)-4-[4-[1-(2-fluorobenzyl)piperazin-4-yl]acetyl-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]-2-trifluoromethyl benzonitrile monohydrochloride

The (2S, 5R)-4-[2,5-dimethyl-4-(4-piperidinyl)acetylpiperazin-1-yl]-2-trifluoromethyl benzonitrile monohydrochloride (300 mg) synthesized in Example 6 was dissolved in acetonitrile (5 ml), adding triethylamine (0.28 ml) and o-fluorobenzyl chloride (0.12 ml)



and then washing with saturated potassium carbonate solution. Ethyl acetate was added followed by washing with saturated potassium hydroxide solution. After distilling out the solvent the residuum was purified by silica gel column chromatography, yielding free compound from the chloroform-methanol (97:3 v/v) eluted fraction. To this was added 4 N ethyl acetate hydrochloride to produce the hydrochloride, which was recrystallized from ethyl acetate-diisopropyl ether, yielding 340 mg of the titled compound.

[ 0030 ] Example 8

(2S, 5R)-4-[4-[2,5-dimethyl-4-[4-(pyridine-4-carbonyl)piperidinyl]acetyl]piperazin-1-yl]-2-trifluoromethyl benzonitrile monohydrochloride

The (2S, 5R)-4-[2,5-dimethyl-4-(4-piperidinyl)acetyl]piperazin-1-yl]-2-trifluoromethyl benzonitrile monohydrochloride (190 mg) synthesized in Example 6 was dissolved in DMF (4 ml), adding triethylamine (0.97 ml), isonicotinic acid (86 mg) and HOBT (95 mg), and also adding WSC (160 mg). After stirring overnight at room temperature, ethyl acetate was added, followed by washing with 1 N sodium hydroxide aqueous solution. Next, the organic layer was washed with 1 N hydrochloric acid and saturated saline, and the solvent was distilled out. The residuum was purified by silica gel column chromatography, yielding free compound from the chloroform-methanol (95:5 v/v) eluted fraction. To this was added 4 N ethyl acetate hydrochloride to produce the hydrochloride, which was recrystallized from ethanol-diisopropyl ether, yielding 160 mg of the titled compound.

Example 9

(2S, 5R)-4-[4-[4-(1-carbamoyl)piperidinyl]acetyl]-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]-2-trifluoromethyl benzonitrile

The (2S, 5R)-4-[2,5-dimethyl-4-(4-piperidinyl)acetyl]piperazin-1-yl]-2-trifluoromethyl benzonitrile monohydrochloride (300 mg) synthesized in Example 6 was suspended in dichloromethane (5 ml), adding triethylamine (0.094 ml), stirring for 10 minutes, and then adding trimethylsilylisocyanate (0.72 ml). After stirring overnight at room temperature, chloroform was added, followed by washing in saturated sodium bicarbonate aqueous solution. After distilling off the solvent, the residuum was purified by silica gel column chromatography, yielding 250 mg of the titled compound from the chloroform-methanol (93:7 v/v) eluted fraction.

[ 0031 ] Example 10

Ethyl (2R, 5S)-4-[4-(4-cyano-3-trifluoromethyl)phenyl]-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]sulphonyl benzoate

The (2R, 5S)-4-[4-(4-cyano-3-trifluoromethyl)phenyl]-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]sulphonylbenzoic acid (500 mg 142 mg) synthesized in Example 1-8 was dissolved in

DMF (15 ml), adding HOBt (82 mg). Next, WSC (117 mg) was added at room temperature, and after 1 hour ethanol (3 ml) was added, followed by stirring overnight. After adding ethyl acetate and washing with water, the material was washed with saturated saline, and the solvent concentrated in vacuo. The residuum was purified by silica gel column chromatography, yielding 133 mg of the titled compound from the ethyl acetate-hexane (1:1 v/v) eluted fraction.

#### Example 11

(2S, 5R)-4-[2,5-dimethyl-4-(pyridine-3-sulphonyl)piperazin-1-yl]-2-trifluoromethyl benzonitrile

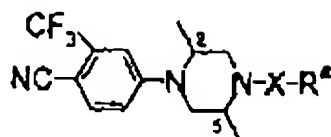
Triphenylphosphine dibromide (2.43 g) was suspended in acetonitrile (10 ml), adding sodium pyridine-3-sulphonate (1.0 g) and stirring for 10 hours at room temperature. The (2S, 5R)-4-(2,5-dimethylpiperazin-1-yl)-2-trifluoromethyl benzonitrile (453 mg) synthesized in Reference Example 9-1 was dissolved in acetonitrile (10 ml) and added dropwise under ice cooling, subsequently adding pyridine (0.5 ml) and stirring for 6 hours at room temperature. Water was added, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was dried and the solvent was concentrated in vacuo; the residuum was purified by silica gel column chromatography, yielding the titled compound from the ethyl acetate-hexane (1:1 v/v) eluted fraction, which was crystallized from ethyl acetate-diisopropyl ether to give 485 mg of crystals of the titled compound. The structures and properties of the above Examples are given in the following tables. Symbols appearing in the tables have the same meanings as in the Reference Examples; definitions of additional symbols are given below.

Ex.: Synthesis Example number, Et: ethyl, tBu: 1,1-dibutylethyl, Ac: acetyl

[ 0032 ]

[ Table 4 ]

Example I

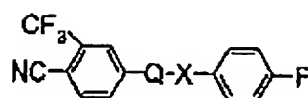


Ex.No.	X	R <sup>a</sup>	DATA	備考
1-1	CO	4-F-Ph-	MS(FAB) 406[M+H] <sup>+</sup> ; NMR δ: 0.94-1.34(6H, m), 7.15-7.37(4H, m), 7.42-7.60(2H, m), 7.85(1H, d, J=8)	(2RS, 5SR)
1-2	CO	-CH <sub>2</sub> Ph	NMR δ: 0.88-0.98(3H, m), 1.08-1.13(3H, m), 3.48-3.82(4H, m), 4.13-4.42(2H, m), 7.15-7.37(7H, m), 7.78-7.82(1H, m)	(2S, 5R)
1-3	CO	-CH <sub>2</sub> Cl	MS(FAB) 379[M+H] <sup>+</sup> ; NMR δ: 0.97-1.30(6H, m), 3.5-3.8(2H, m)	(2S, 5R)
1-4	CO	-CH=CH <sub>2</sub>	MS(FAB) 338 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR)
1-5	SO <sub>2</sub>	Me	NMR δ: 3.00(3H, s), 3.28-3.43(3H, m), 3.77 (1H, d, J=13), 4.05-4.11(1H, m), 4.35-4.42(1H, m)	(2S, 5R)
1-6	SO <sub>2</sub>	Et	MS(FAB) 378 [M+H] <sup>+</sup>	(2S, 5R)
1-7	SO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Ph	NMR δ: 3.23-3.38(3H, m), 3.79 (1H, d, J=14), 4.00-4.08 (1H, m), 4.26-4.34(1H, m), 4.60(2H, s), 7.33-7.45(5H, m)	(2S, 5R)
1-8	SO <sub>2</sub>	4-COOH-Ph-	MS(FAB) 468 [M+H] <sup>+</sup>	(2S, 5R)
1-9	SO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Cl	MS(FAB) 396 [M+H] <sup>+</sup>	(2S, 5R)
1-10	SO <sub>2</sub>	-CH=CH <sub>2</sub>	MS(FAB) 374 [M+H] <sup>+</sup>	(2S, 5R)
1-11	SO <sub>2</sub>	Ph	MS(FAB) 424 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR)
1-12	SO <sub>2</sub>	4-Me-Ph-	MS(FAB) 438 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR)
1-13	SO <sub>2</sub>	4-F-Ph-	MS(FAB) 442 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR)
1-14	SO <sub>2</sub>	4-CF <sub>3</sub> -Ph-	MS(FAB) 482 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR)
1-15	SO <sub>2</sub>	3-CF <sub>3</sub> -Ph-	MS(FAB) 482 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR)
1-16	SO <sub>2</sub>	4-CF <sub>3</sub> O-Ph-	MS(FAB) 508 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR)
1-17	SO <sub>2</sub>	4-NO <sub>2</sub> -Ph-	MS(FAB) 487 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR)
1-18	SO <sub>2</sub>	4-NC-Ph-	MS(FAB) 449 [M+H] <sup>+</sup> ; NMR δ: 0.85(3H, s, J=7), 1.00(3H, s, J=7), 1.05-1.13(3H, m), 3.24-3.57(3H, m), 3.68-3.78(1H, m), 4.20-4.48(2H, m), 7.18-7.27(2H, m), 7.83(1H, d, J=9), 8.00-8.15(4H, m)	(2S, 5R)
1-19	SO <sub>2</sub>	4-tBu-Ph-	MS(FAB) 480 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR)
1-20	SO <sub>2</sub>	4-AcNH-Ph-	MS(FAB) 481 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR)
1-21	SO <sub>2</sub>		MS(FAB) 480 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR)
1-22	SO <sub>2</sub>		MS(FAB) 475 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR)
1-23	SO <sub>2</sub>		MS(FAB) 460 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR)

[ 0033 ]

[ Table 5 ]

## 実施例 II



Ex.No.	Q	X	DATA	備考
1-24		CO	MS(FAB) 379 [M+H] <sup>+</sup> ; NMR δ: 3.30-3.70(6H,m), 7.20-7.25(1H,m), 7.28-7.34(3H,m), 7.50-7.57(2H,m)	
1-25		CO	MS(FAB) 382 [M+H] <sup>+</sup> ; NMR δ: 1.68-2.20(2H,m), 6.66-7.32(6H,m), 7.40-7.52(1H,m), 7.70-7.84(1H,m)	
1-26		SO2	MS(FAB) 428 [M+H] <sup>+</sup> ; NMR δ: 1.75-1.86(2H,m), 3.28-3.35(2H,m), 3.40-3.46(2H,m), 3.61-3.68(2H,m), 3.72-3.78(2H,m), 6.97-7.04(2H,m), 7.26-7.34(2H,m), 7.70-7.82(3H,m)	
1-27		SO2	MS(FAB) 442 [M+H] <sup>+</sup> ; NMR δ: 1.32(6H,d,J=8), 3.08-3.18(2H,m), 3.60-3.70(2H,m), 4.07-4.20(2H,m), 7.05-7.14(2H,m), 7.33(2H,dd,J=9,8), 7.77(2H,m), 7.86-7.94(2H,m)	ds
1-28		CO	MS(FAB) 406 [M+H] <sup>+</sup> ; NMR δ: 1.52(6H,s), 3.45-3.64(2H,m), 3.85-3.72(2H,m), 3.78(2H,brs), 7.05-7.16(2H,m), 7.27(2H,dd,J=9,8), 7.45-7.63(2H,m), 7.83(1H,d,J=9)	
1-29		SO2	MS(FAB) 442 [M+H] <sup>+</sup> ; NMR δ: 1.31(6H,s), 3.47-3.58(4H,m), 3.62-3.72(2H,m), 7.12-7.18(1H,m), 7.19-7.24(1H,m), 7.44(2H,dd,J=9,8), 7.82(1H,d,J=9), 7.89-7.97(2H,m)	
1-30		SO2	MS(FAB) 458 [M+H] <sup>+</sup> ; NMR δ: 0.71(3H,d,J=7), 1.01(3H,d,J=6), 2.30-2.43(3H,m), 3.23-3.38(1H,m), 3.55-3.83(1H,m), 3.70-3.78(1H,m), 3.92-4.02(2H,m), 7.13-7.25(2H,m), 7.47(2H,dd,J=9,8), 7.75(1H,d,J=9), 7.76-7.86(2H,m)	
1-31		CO	MS(FAB) 382 [M+H] <sup>+</sup> ; NMR δ: 0.90-1.22(3H,m), 7.15-7.35(4H,m), 7.45-7.83(1H,m), 7.86(1H,d,J=9)	

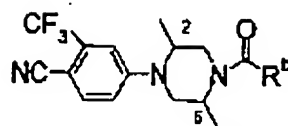
## 実施例 III

Ex.No.	structure	DATA
1-32		MS(FAB) 378 [M+H] <sup>+</sup> ; NMR δ: 0.94-1.22(3H,m), 7.15-7.30(2H,m), 7.52(1H,dd,J=5,8), 7.86(1H,d,J=9), 8.80-8.73(2H,m)

【0034】

【表6】

## 実施例IV





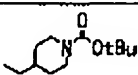



Ex.No.	R <sup>b</sup>	DATA	備考
2-1		MS(FAB) 407[M+H] <sup>+</sup> ; NMR: $\delta$ : 0.96-1.23(6H, m), 7.12-7.84(7H, m)	(2S, 5R)
2-2		MS(FAB) 379[M+H] <sup>+</sup> ; NMR: $\delta$ : 0.97-1.17(6H, m), 6.95-6.98(2H, m), 7.21-7.39(3H, m), 7.83(1H, d, J=9)	(2S, 5R)
2-3		MS(FAB) 444[M+H] <sup>+</sup> ; NMR: $\delta$ : 1.03-1.27(6H, m), 3.80(3H, s), 6.98-6.98(2H, m), 7.06-7.20(1H, m), 7.26-7.31(2H, m), 7.50-7.53(1H, m), 7.69-7.71(2H, m), 7.85(1H, d, J=9)	(2S, 5R)
2-4		MS(FAB) 446[M+H] <sup>+</sup> ; NMR: $\delta$ : 0.85-1.16(6H, m), 3.71(3H, s), 6.82-6.85(2H, m), 7.15-7.25(4H, m), 7.63(1H, d, J=9)	(2S, 5R)
2-5		MS(FAB) 432[M+H] <sup>+</sup> ; NMR: $\delta$ : 1.03-1.28(6H, m), 7.26-7.49(6H, m), 7.66-7.70(1H, m), 7.85(1H, d, J=9), 7.98-8.01(1H, m)	(2S, 5R)
2-6		MS(FAB) 420[M+H] <sup>+</sup> ; NMR: $\delta$ : 1.03-1.26(6H, m), 6.90-7.01(1H, m), 7.13-7.14(1H, m), 7.24-7.30(2H, m), 7.51-7.52(1H, m), 7.66-7.73(2H, m), 7.85(1H, d, J=9)	(2S, 5R)
2-7		MS(FAB) 418 [M+H] <sup>+</sup> ; NMR: $\delta$ : 0.83-1.45(6H, m), 4.75-5.02(2H, m), 6.90-7.32(7H, m), 7.83-7.86(1H, m)	(2S, 5R)
2-8		MS(FAB) 432 [M+H] <sup>+</sup> ; NMR: $\delta$ : 0.99-1.28(6H, m), 6.81-6.94(3H, m), 7.23-7.30(4H, m), 7.84(1H, d, J=9)	(2S, 5R)
2-9		MS(FAB) 444 [M+H] <sup>+</sup> ; NMR: $\delta$ : 0.99-1.30(6H, m), 7.24-7.29(2H, m), 7.52-7.56(2H, m), 7.63-7.66(1H, m), 7.85(1H, d, J=9), 7.99-8.01(2H, m)	(2S, 5R)
2-10		MS(FAB) 403 [M+H] <sup>+</sup>	(2S, 6R) 一塩酸塩
2-11		MS(FAB) 432 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 6SR)
2-12		MS(FAB) 436 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR)
2-13	4-Me-Ph-	MS(FAB) 416 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 6SR)
2-14		MS(FAB) 470 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR)
2-15		MS(FAB) 416 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR)
2-16		MS(FAB) 432 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR)
2-17		MS(FAB) 466 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR)

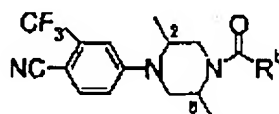
【0035】

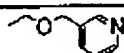
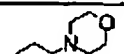

【表7】

## 実施例IVの続き

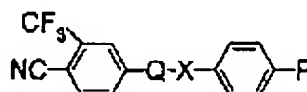
Ex.No.	Rb	DATA	備考
2-18		MS(FAB) 403 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR)
2-19		MS(FAB) 408 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR)
2-20		MS(FAB) 478 [M+H] <sup>+</sup> ; NMR(CDC13): $\delta$ : 3.50-3.75(2H, m), 4.12-4.43(2H, m), 4.84-4.74(0.5H, m), 7.20-7.32(2H, m)	(2RS, 5SR)
2-21		MS(FAB) 422 [M+H] <sup>+</sup>	(2S, 5R)
2-22		MS(FAB) 509 [M+H] <sup>+</sup> ; NMR(CDC13): $\delta$ : 1.05-1.36(6H, m), 1.45(9H, s)	(2S, 6R)
2-23		MS(FAB) 423 [M+H] <sup>+</sup>	(2S, 5R)


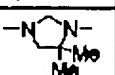
## 実施例V



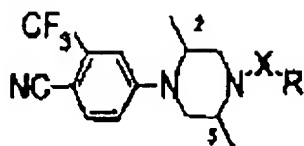
Ex.No.	Rb	DATA	備考
3		MS(FAB) 433 [M+H] <sup>+</sup>	(2S, 6R)
4-1		MS(FAB) 426 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR) 一塩酸塩
4-2		MS(FAB) 439 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 6SR) 二塩酸塩

## 実施例VI



Ex.No.	Q	X	DATA
5-1		CO	MS(FAB) 392 [M+H] <sup>+</sup> ; NMR: $\delta$ : 1.6-2.0(4H, m), 3.1-3.6(4H, m), 5.0-5.4(2H, m)
5-2		SO2	MS(FAB) 428 [M+H] <sup>+</sup> ; NMR: $\delta$ : 1.03(3H, s), 1.05(3H, s), 3.34(2H, s), 3.58(2H, s), 6.93-6.99(1H, m), 7.01-7.06(1H, m), 7.46(2H, dd, J=9.8), 7.88(1H, d, J=8), 8.02-8.10(2H, m)

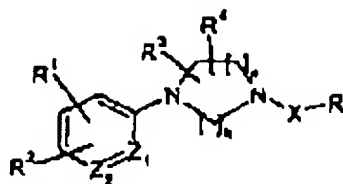
# Example VII



Ex.No.	X	R	DATA	Remarks
6	CO		MS(FAB) 408[M+H] <sup>+</sup>	(2S, 5R) — monohydrochloride
7	CO		MS(FAB) 517[M+H] <sup>+</sup>	(2S, 5R) — monohydrochloride
8	CO		MS(FAB) 514[M+H] <sup>+</sup>	(2S, 5R) — monohydrochloride
9	CO		MS(FAB) 452[M+H] <sup>+</sup>	(2S, 5R)
10	SO2		MS(FAB) 466[M+H] <sup>+</sup> ; NMR: $\delta$ : NMR(CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ : 1.03(3H, d, J=7), 1.19(3H, d, J=7), 1.42(3H, s), 4.42(2H, q, J=7), 7.87-7.95(2H, m), 8.16-8.24(2H, m)	(2S, 5R)
11	SO2		NMR(CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ : 1.08(3H, d, J=7), 1.20(3H, d, J=7), 7.49-7.57(1H, m), 8.10-8.18(1H, m), 8.81-8.89(1H, m), 9.03-9.09(1H, m)	(2S, 5R)

The following compound can be synthesized by synthesis processes similar to those in the Examples, or using ordinary synthesis processes. In the formula, Bn denotes benzyl; other symbols are as defined hereinabove. As regards R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup>, R<sup>3'</sup> and R<sup>4'</sup> are given as well.

[ Table 9 ]  
Example VIII



No.	R <sup>1</sup>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	k	n	X	R
1	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-NO <sub>2</sub>	2-Me	5-Me	2	1	CO	
2	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-NO <sub>2</sub>	2-Me	5-Me	2	1	CO	
3	3-OMe	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	













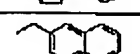
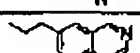
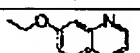
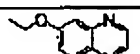
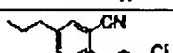
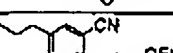
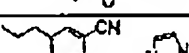
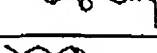

## 実施例の続き

No.	R <sup>1</sup>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	k	n	X	R
4	3-OMe	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
5	3-Me	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
6	3-Me	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
7	3-Br	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
8	3-Br	CH	CH	4-NO <sub>2</sub>	2-Me	5-Me	2	1	CO	
9	3-F	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
10	3-F	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
11	3-S-iPr	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
12	3-S-iPr	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
13	3-Cl	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
14	3-Cl	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
15	3-Cl	CH	CH	4-CN	2-Me	-	2	1	CO	
16	3-Cl	CH	CH	4-CN	2-Me	-	2	1	CO	
17	3-Cl	CH	CH	4-CN	2-Et	-	2	1	CO	
18	3-Cl	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
19	3-Cl	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
20	3-Cl	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	

【0039】

【表11】



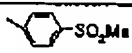
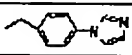

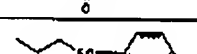
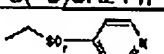

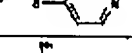
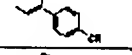
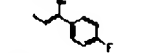
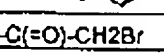
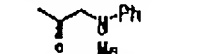


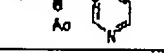
## 実施例の続き

No.	R <sup>1</sup>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	k	n	X	R
21	3-Cl	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
22	3-Cl	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	SO <sub>2</sub>	
23	3-Cl	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	SO <sub>2</sub>	
24	3-Cl	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	SO <sub>2</sub>	
25	3-Cl	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	SO <sub>2</sub>	
26	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
27	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
28	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
29	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
30	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
31	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
32	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
33	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
34	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
35	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
36	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
37	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
38	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
39	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	

## 実施例の続き

No.	R <sup>1</sup>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	k	n	X	R
40	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
41	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
42	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
43	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
44	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
45	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
46	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
47	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
48	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
49	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
50	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
51	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
52	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
53	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
54	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
55	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
56	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
57	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
58	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
59	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	


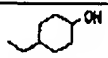
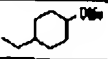
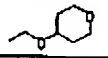
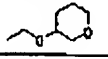
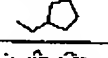

## 実施例の続き

No.	R <sup>1</sup>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	k	n	X	R
60	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	SO <sub>2</sub>	
61	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	SO <sub>2</sub>	
62	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	SO <sub>2</sub>	
63	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	SO <sub>2</sub>	
64	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	SO <sub>2</sub>	
65	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
66	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	-C(=O)-Me
67	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	-C(=O)-i-Pr
68	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	-C(=O)-Ph
69	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	-C(=O)CH <sub>2</sub> -Ph
70	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
71	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
72	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
73	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
74	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
75	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	-C(=O)-CH <sub>2</sub> Br
76	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
77	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
78	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
79	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
80	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
81	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	-CH <sub>2</sub> COOEt

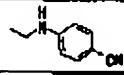



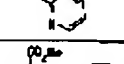

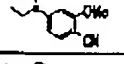


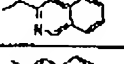

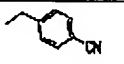


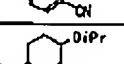
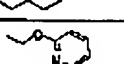
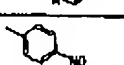
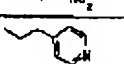
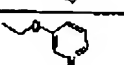
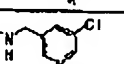
[0042]

[表14]

## 実施例Ⅳの続き

No.	R <sup>1</sup>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	k	n	X	R
82	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
83	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
84	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
85	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
86	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
87	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
88	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	-	3-Me	2	1	CO	

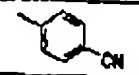
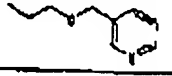


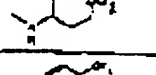

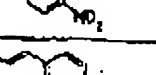
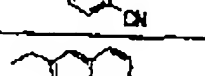

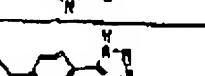
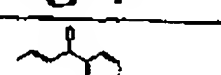

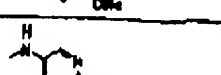
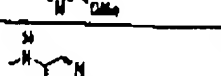
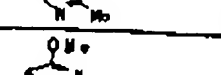
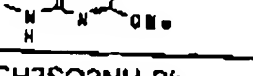
## 実施例の続き

No.	R <sup>1</sup>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	k	n	X	R
103	3-CO <sub>2</sub> Me	CH	CH	4-NO <sub>2</sub>	2-Me	5-Me	2	1	CO	
104	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	2-Me	2	1	CO	
105	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	2-Me	2	1	CO	
106	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	2-Me	2	1	SO <sub>2</sub>	
107	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	2-Me	2	1	SO <sub>2</sub>	
108	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
109	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
110	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
111	3-N<img alt="piperidine ring" data-bbox="255 395 300 420"/>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
112	3-N<img alt="piperidine ring" data-bbox="255 425 300 450"/>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
113	3-N<img alt="piperidine ring" data-bbox="255 455 300 480"/>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	SO <sub>2</sub>	
114	3-N<img alt="piperidine ring" data-bbox="255 485 300 510"/>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
115	3-N<img alt="piperidine ring" data-bbox="255 515 300 540"/>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
116	3-N<img alt="piperidine ring" data-bbox="255 545 300 570"/>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	SO <sub>2</sub>	
117	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	3-Me	2	1	CO	
118	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	3-Me	2	1	SO <sub>2</sub>	
119	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	3-Me	2	1	SO <sub>2</sub>	
120	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	3-Me	3-Me	2	1	CO	
121	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	3-Me	-	2	1	CO	
122	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	3-Me	-	2	1	CO	

[0044]

【表16】

[ Table 10 ]

No.	R <sup>1</sup>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	k	n	X	R
123	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2,2-diMe	5,5-diMe	2	1	SO <sub>2</sub>	
124	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2,2-diMe	5,5-diMe	2	1	CO	
125	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2,2-diMe	5,5-diMe	2	1	CO	
126	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2,2-diMe	5-Me	2	1	CO	
127	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2,2-diMe	5-Me	2	1	CO	
128	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2,2-diMe	5-Me	2	1	CO	
129	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2,2-diMe	5-Me	2	1	SO <sub>2</sub>	
130	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2,2-diMe	5-Me	2	1	SO <sub>2</sub>	
131	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	3-Me	2	1	SO <sub>2</sub>	
132	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	3-Me	2	1	CO	
133	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	3-Me	2	1	CO	
134	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	3-Me	2	1	CO	
135	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	3-Me	2	1	CO	
136	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	3-Me	2	1	CO	
137	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	3-Me	2	1	CO	
138	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	3-Me	2	1	CO	
139	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	3-Me	2	1	CO	-CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH-Ph
140	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	3-Me	2	1	SO	4-Me-Ph

[ 0045 ] The usefulness of the compounds herein was verified using the following test methods.

1. Transcription activation with respect to human androgen receptors

Acquisition of human androgen receptor expression gene, MMTV reporter gene stable transformant, and SV40 reporter gene stable transformant

CHO cells ( $1 \times 10^6$ ) were seeded in a cell culture dish (100 mm diameter), and after 12 - 18 hours transfection was brought about with the addition of MMTV-LTR luciferase reporter plasmid (including a neomycin resistance gene) and an androgen receptor expressing plasmid co-precipitated with potassium phosphate. After 15 hours the culture medium was discarded, the cells were diluted stepwise and reseeded, adding to the culture medium GENETICIN (registered trademark) (neomycin) until a final concentration of 500  $\mu\text{g/ml}$  was reached. After about one week, the cells selected by neomycin were stripped, and cells expressing the human androgen receptor expression gene and the MMTV-LTR luciferase reporter gene in the usual manner were isolated by a limiting dilution technique (CHO/MMTV stable transformant). The SV40 reporter gene stable transformant was obtained in similar fashion. However, the SV40 reporter plasmid and neomycin resistance gene were transfected simultaneously (CHO/SV40 stable transformant).

Evaluation of transcription activation inhibiting action with respect to human androgen receptors (antagonist action)

The CHO/MMTV stable transformant cells and CHO/SV40 stable transformant cells ( $1 \times 10^4$ ) were seeded in a 96-well cell culture lumino plate, and after 6 - 8 hours a compound of the invention was added at the same time as DHT (final concentration 0.3 nM). 18 hours after adding the compound, 20  $\mu\text{l}$  of a solution containing 1% Triton-X and 10% glycerol was added to dissolve the cells. 100  $\mu\text{L}$  of a luciferase substrate solution containing 0.47 mM luciferin was added, and luminescence was measured with a lumino meter; these were designated as the MMTV-LTR transcription activation by the androgen receptor and the luciferase activity obtained by non-specific SV40 promoter transcription activation. The transcription activation inhibiting action of compounds herein was computed using the equation hereinbelow, in terms of an inhibition rate with respect to transcription activity induced by 0.3 nM DHT.

Inhibition rate (%) =  $100 (I' - X') / (I' - B)$

I': (MMTV luciferase activity)/(SV40 luciferase activity) with addition of 0.3 nM DHT only

B: (MMTV luciferase activity)/(SV40 luciferase activity) in the untreated state



X': (MMTV luciferase activity)/(SV40 luciferase activity) with simultaneous addition of a compound herein and 0.3 nM DHT

IC<sub>50</sub> was calculated from concentrations of compounds herein affording a 50% inhibition rate, as calculated by the method above.

[ 0046 ] 2. Evaluation of bonding activity with respect to rat androgen receptors

(1) Preparation of rat prostate cytoplasmic fraction

24 hours after testicular evulsion, the prostate on the abdominal side was evulsed from 20-week old male Wistar rats. After homogenization, followed by centrifugation (800 x g x 20 min.) the supernatant was further centrifuged (223,000 x g x 60 min.). The supernatant was recovered for use as the cytoplasmic fraction.

(2) Specific binding assay of <sup>3</sup>H- mibolerone to prostate cytoplasm androgen receptors

The cytoplasmic fraction was prepared as follows:

\*Cheng Y. C. and Prusoff W. H., Relationship between the inhibition constant ( $K_i$ ) and the concentration of inhibitor which cause 50% inhibition of an enzymatic reaction, *Biochem. pharmacol.*, 22, 30999 (1973).

[ 0048 ] 3. Prostrate shrinking action on mature male rats

Compounds herein were administered suspended in 0.5% methyl cellulose solution to 10-week old male Wistar rats, administering them orally once a day for a continuous 15-day period. 6 hours after the final administration the wet weight of the prostrate on the abdominal side was measured to determine the prostrate shrinking action of the compounds herein. Prostrate shrinking action of the compounds herein was calculated using the following equation, using as test groups a test group administered a compound herein, a control group administered methyl cellulose only, and a castrated group who were castrated just prior to administration, and administered methyl cellulose only.

$$\text{Shrinkage rate (\%)} = 100 (B - A)/(B - C)$$

A: wet weight of the prostrate on abdominal side in test group

B: wet weight of the prostrate on abdominal side in control group

C: wet weight of the prostrate on abdominal side in castrated group

From the computed shrinkage rates,  $ED_{50}$  was calculated by linear regression. The tests demonstrate the anti-androgen action of the compounds herein. Accordingly, the compounds herein are effective as therapeutic agents for disorders in which androgen is an aggravating factor such as prostate cancer, prostate hypertrophy, defeminization, hirsutism, baldness, acne and seborrhoea.

[ 0048 ]

[ Effects of the Invention ] The compounds herein are useful compounds showing promise as strong anti-androgen drugs that do not affect other sex hormones in the blood. Accordingly the compounds herein are effective as agents for treating or preventing disorders in which androgen is an aggravating factor such as prostate cancer, prostate hypertrophy, defeminization, hirsutism, baldness, acne and seborrhoea.

(continued from front page)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>		Identification Symbol	FI	Theme Code (Ref.)
A61K	31/551	A61K	31/551	
A61P	13/08		A61P	13/08
	35/00			35/00
	43/00	111		43/00 111
C07D	233/02		C07D	233/02
	243/08	507		243/08 507
		508		508
	295/18			295/18 A
	401/06			401/06
	401/12			401/12
	403/06			403/06
	403/10			403/10
	403/12			403/12
	403/14			403/14
	405/06			405/06
	405/12			405/12
	409/06			409/06
(72) Inventor: MIZUNO YAMA Tsutomu				
c/o YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.				
21 Miyukigaoka, Tsukuba-shi, Ibaragi-ken				
(72) Inventor: SANMIZU Kiyotaka				
c/o YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.				
21 Miyukigaoka, Tsukuba-shi, Ibaragi-ken				
(72) Inventor: KAWAMINAMI Hidetsugu				
c/o YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.				
21 Miyukigaoka, Tsukuba-shi, Ibaragi-ken				
(72) Inventor: OKADA Minoru				
c/o YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.				
21 Miyukigaoka, Tsukuba-shi, Ibaragi-ken				
(72) Inventor: SHINTOKU Hiroshi				
c/o YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.				
21 Miyukigaoka, Tsukuba-shi, Ibaragi-ken				

F Term (Ref.)

4C063 AA01 AA03 BB04 BB08 CC34  
CC36 CC41 CC54 CC64 CC73  
CC78 CC82 CC92 CC95 DD06  
DD12 DD14 DD15 DD23 DD29  
DD34 EE01

4C086 AA01 AA03 BC50 BC51 BC53  
BC54 BC60 BC62 BC73 BC88  
GA02 GA08 GA09 GA10 GA12  
MA01 MA04 NA14 ZA81 ZB26  
ZC10

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-261657

(P2001-261657A)

(43) 公開日 平成13年9月26日 (2001.9.26)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード <sup>*</sup> (参考)
C 0 7 D 241/04		C 0 7 D 241/04	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/495		A 6 1 K 31/495	4 C 0 8 6
31/496		31/496	
31/5355		31/5355	
31/541		31/541	
審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 27 頁) 最終頁に続く			

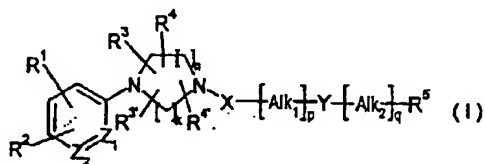
(21) 出願番号	特願2000-74999(P2000-74999)	(71) 出願人	000006677 山之内製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
(22) 出願日	平成12年3月17日 (2000.3.17)	(72) 発明者	谷口 伸明 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内
		(72) 発明者	今村 雅一 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内
		(74) 代理人	100089200 弁理士 長井 省三 (外2名)
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 シアノフェニル誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 抗アンドロゲン作用を有し、前立腺癌、前立腺肥大症等の予防又は治療に有用なシアノフェニル誘導体の提供。

【解決手段】 式 (1)

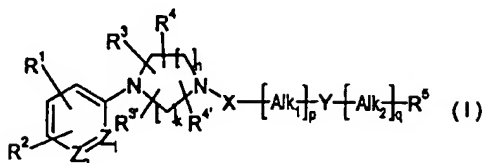


で表わされる置換基を有していてもよいアリール又はヘテロ環等を有する置換カルバモイル又は置換スルファモイル基がピペラジン環上の窒素原子に結合したピペラジノ置換新規シアノフェニル誘導体及びそれを有効成分とする医薬。式 (1) の化合物の具体例にはトランス-4-〔4-(4-フルオロベンゾイル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル〕-2-トリフルオロメチルベンズニトリルがある。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(1)で示されるシアノフェニル誘導体又はその塩。

【化1】



(式中の記号は、以下の意味を示す。R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>: 同一又は異なって水素原子, ハロゲン原子, シアノ, ハロゲン低級アルキル, ニトロ, カルボキシル, 低級アルキル, R<sup>6</sup>-A-, R<sup>7</sup>-S(O)<sub>x</sub>-, 低級アルキル-C(=O)-又は低級アルキル-O-C(=O)-基 R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup>: 同一又は異なって水素原子, 低級アルキル基, 1又は2個の低級アルキル基で置換されているもよいカルバモイル基, 低級アルキル-C(=O)-又は低級アルキル-O-C(=O)-基なお, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup>, 又はR<sup>4'</sup>は、窒素原子2個を含む飽和環上の任意の同一又は異なった炭素原子に結合する。

R<sup>5</sup>: 水素原子, ハロゲン低級アルキル, 置換基を有しているもよいアリール-低級アルキル-O-, 置換基を有しているもよいヘテロ環-低級アルキル-O-, カルボキシル, 低級アルキル-O-C(=O)-, 低級アルキル基で1又は2置換されているもよいカルバモイル, 又は置換基を有しているもよいアリール, 置換基を有しているもよいヘテロ環, 置換基を有しているもよいシクロアルキル基, 又はN(R<sup>6</sup>)R<sup>9</sup>-低級アルキル-O-R<sup>6</sup>: 水素原子, ハロゲン低級アルキル, アリール, ヘテロ環, 又はN(R<sup>10</sup>)R<sup>11</sup>, OH若しくは低級アルキル-Oで置換されているもよい低級アルキル

R<sup>7</sup>: 水素原子, 低級アルキル, アリール, ヘテロ環, 又はN(R<sup>12</sup>)R<sup>13</sup>-R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>: 同一又は異なって水素原子, 低級アルキル, アリール, 又はヘテロ環

但し, R<sup>9</sup>及びR<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>及びR<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>及びR<sup>13</sup>は隣接する窒素原子と一体となって他のヘテロ原子を有しているもよく置換基を有しているもよい含窒素ヘテロ環を形成することができる。

A: 酸素原子, 又は-NR<sup>14</sup>-

R<sup>14</sup>: 水素原子, 置換基を有しているもよい低級アルキル, アリール, ヘテロ環但し, R<sup>14</sup>及びR<sup>6</sup>は隣接する窒素原子と一体となって他のヘテロ原子を有しているもよく置換基を有しているもよい含窒素ヘテロ環を形成することができる。

Alk1, 又はAlk2: 同一又は異なって分枝を有しているもよく, 置換基を有しているもよい低級アルキレン, 低級アルケニレン, 又は低級アルキニレン

k, n: 同一又は異なって1, 2又は3

p, q: 同一又は異なって0, 又は1

m: 1又は2

r: 0, 1又は2

X: S(O)<sub>m</sub>, -C(=O)-, 又は-C(=S)-  
Y: 結合, 酸素原子, 硫黄原子, -S-O-又は-S(O)<sub>2</sub>-, 又は-NR<sup>15</sup>-基

但し, Yが結合のとき, p+q ≤ 1である。なお, p, qが0であり, 且つYが結合の場合は, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup>の少なくとも1つは水素原子以外の基を示す。

R<sup>15</sup>: 水素原子, 置換基を有しているもよい低級アルキル, アリール, -C(=O)-R<sup>16</sup>, 又は-C(=O)-O-R<sup>16</sup>

R<sup>16</sup>: 水素原子, 置換基を有しているもよい低級アルキル, アリール

Z<sub>1</sub>又はZ<sub>2</sub>: 同一又は異なってCH又は窒素原子)

【請求項2】 請求項1記載のシアノフェニル誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、医薬、殊に抗アンドロゲン薬として有用な、新規シアノフェニル誘導体及びその塩並びに医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】 ステロイドホルモンの一種であるアンドロゲンは精巣や副腎皮質から分泌され、男性ホルモン作用を引き起こす。アンドロゲンは標的細胞内に取り込まれて、アンドロゲン受容体に作用し、アンドロゲンが結合した該受容体は2量体を形成する。次いでこの2量体がDNA上のアンドロゲン-レスポンスエレメントに結合してm-RNAの合成を促進し、アンドロゲン作用を司るタンパクを誘導する事により、生体内で種々の作用を発現させる(Prostate Suppl., 6, 1996, 45-51, Trends in Endocrinology and Metabolism, 1998, 9(8), 317-324)。

【0003】 アンドロゲンが増悪因子となる疾患には、前立腺癌、前立腺肥大症、男性化症、多毛症、禿頭症、ざ瘡、脂漏等が挙げられる。よって、これらアンドロゲンが関与する疾患の治療には、抗アンドロゲン剤が使用されている。現在臨床で用いられている抗アンドロゲン剤としては、基質類似のステロイド骨格を有する化合物と、非ステロイド骨格を有する化合物が知られている。前者としてクロルマジノンアセテート等が知られているが、これらの化合物は、構造類似の他のステロイドとの作用分離が十分でないため、血中ホルモンレベルの変動をきたし、リビドーの低下等重大な副作用を生じる事が知られている(Jpn. J. Clin. Oncol., 1993, 23(3), 178-185)。一方非ステロイド骨格を有する化合物として、フルタミド(特開昭 49-81332)、ピカルタミド(GB 8221421, WO 95/19770)等のアシリアニリド誘導体

が公知であるが、これらは抗アンドロゲン作用が十分でない。そのため前立腺ガンの治療においてはLH-RHアゴニストとの併用療法が一般的である (Nipponrinsho, 1998, 56(8), 2124-2128)。ピペラジノシアノフェニル骨格を有する化合物としてはW095/25443にオキシシン及びバソプレシン受容体拮抗作用を有する物質が、W096/02525号に5HTレセプター拮抗作用を示す物質が、DE 4234295には細胞間相互作用阻害剤として、W097/2245には細胞接着阻害剤の製造中間体として、W098/00402及びW098/21648には抗癌作用を有する物質が開示されているが、抗アンドロゲン作用については何ら開示も示唆もされていない。

【0004】

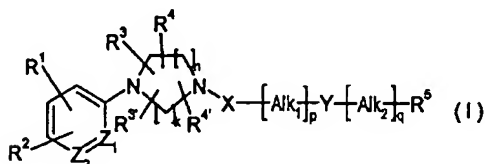
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、医薬、殊に抗アンドロゲン薬として有用な、新規シアノフェニル誘導体及びその塩並びに医薬に関する。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、既存の抗アンドロゲン剤に付随する上述の問題点を解決するべく鋭意研究を行ったところ、意外にも置換カルバモイル又は置換スルファモイル基が結合した新規シアノフェニル誘導体が強い抗アンドロゲン作用を有し、良好な経口活性を有する事を見出し本発明を完成させるに至った。即ち、本発明は下記一般式(1)で示されるシアノフェニル誘導体又はその塩に関する。

【0006】

【化2】



(式中の記号は、以下の意味を示す。)

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>: 同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、シアノ、ハロゲン低級アルキル、ニトロ、カルボキシル、低級アルキル、R<sup>6</sup>-A-, R<sup>7</sup>-S(O)<sub>r</sub>-, 低級アルキル-C(=O)-又は低級アルキル-O-C(=O)-基

R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup>: 同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、1又は2個の低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルキル-C(=O)-又は低級アルキル-O-C(=O)-基  
なお、R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup>, 又はR<sup>4'</sup>は、窒素原子2個を含む飽和環上の任意の同一又は異なった炭素原子に結合する。

R<sup>5</sup>: 水素原子、ハロゲン低級アルキル、置換基を有していてもよいアリール-低級アルキル-O-, 置換基を有していてもよいヘテロ環-低級アルキル-O-, カルボキシル、低級アルキル-O-C(=O)-, 低級アル

キル基で1又は2置換されていてもよいカルバモイル、又は置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロ環、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、又はN(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>-低級アルキル-O-R<sup>6</sup>: 水素原子、ハロゲン低級アルキル、アリール、ヘテロ環、又はN(R<sup>10</sup>)R<sup>11</sup>, OH若しくは低級アルキル-O-で置換されていてもよい低級アルキル

R<sup>7</sup>: 水素原子、低級アルキル、アリール、ヘテロ環、又はN(R<sup>12</sup>)R<sup>13</sup>-

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>: 同一又は異なって水素原子、低級アルキル、アリール、又はヘテロ環但し、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>及びR<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>及びR<sup>13</sup>は隣接する窒素原子と一体となって他のヘテロ原子を有していてもよく置換基を有していてもよい含窒素ヘテロ環を形成することができる。

A: 酸素原子、又は-NR<sup>14</sup>-

R<sup>14</sup>: 水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、アリール、ヘテロ環但し、R<sup>14</sup>及びR<sup>6</sup>は隣接する窒素原子と一体となって他のヘテロ原子を有していてもよく置換基を有していてもよい含窒素ヘテロ環を形成することができる。

Alk<sub>1</sub>, 又はAlk<sub>2</sub>: 同一又は異なって分枝を有していてもよく、置換基を有していてもよい低級アルキレン、低級アルケニレン、又は低級アルキニレン

k, n: 同一又は異なって1, 2又は3

p, q: 同一又は異なって0, 又は1

m: 1又は2

r: 0, 1又は2

X: S(O)<sub>m</sub>, -C(=O)-, 又は-C(=S)-

Y: 結合、酸素原子、硫黄原子、-SO-又は-S

(O)<sub>2</sub>-, 又は-NR<sup>15</sup>-基

但し、Yが結合のとき、p+q ≤ 1である。なお、p, qが0であり、且つYが結合の場合は、R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup>の少なくとも1つは水素原子以外の基を示す。

R<sup>15</sup>: 水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、アリール、-C(=O)-R<sup>16</sup>, 又は-C(=O)-O-R<sup>16</sup>

R<sup>16</sup>: 水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、アリール

Z<sub>1</sub>又はZ<sub>2</sub>: 同一又は異なってCH又は窒素原子)

更に本発明は、上記一般式で示されるシアノフェニル誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬に関する。更に好ましくは、一般式(1)で示されるシアノフェニル誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とするアンドロゲンが増悪因子となる疾患の治療剤であり、アンドロゲンが増悪因子となる疾患としては、前立腺癌、前立腺肥大症、男性化症、多毛症、禿頭症、ざ瘡、脂漏である。最も好ましくは、一般式(1)で示されるシアノフェニル誘導体又はその製薬学

的に許容される塩を有効成分とする前立腺癌，前立腺肥大症の治療のための医薬組成物である。

#### 【0007】

【発明の実施の形態】一般式（I）で示される化合物について更に説明すると，次の通りである。本明細書的一般式の定義において，特に断らない限り「低級」なる用語は炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。置換基を有していてもよいアリール，ヘテロ環，若しくはシクロアルキル基は，環上に1乃至3個の置換基を有していてもよい。置換基は，置換される基の当該分野で慣用される通常の置換基を意味するが，OHで置換されていてもよい低級アルキル，OH，低級アルキル-O-CO-，低級アルキル-O-，低級アルキル-O-低級アルキル，低級アルキル-O-低級アルキル-O-，低級アルキル-S-，低級アルキル-S(=O)-，低級アルキル-S(O)<sub>2</sub>-，低級アルキル-C(=O)-，低級アルキル-C(=O)-O-，低級アルキル-CO-NH-，ハロゲン低級アルキル，ハロゲン低級アルキル-O-，ハロゲン低級アルキル-O-低級アルキル-，置換可のシクロアルキル，置換可のシクロアルキル-低級アルキル-，ハロゲン原子，シアノ，NO<sub>2</sub>，NH<sub>2</sub>，オキソ，カルボキシル，低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル，モノ又はジ低級アルキル-アミノ，モノ又はジ低級アルキル-アミノで置換された低級アルキル-O-，1又は2個の低級アルキル若しくは低級アルキル-C(=O)-若しくは低級アルキル-O-C(=O)-で置換されていてもよいアミノ，アミノ-O-，1又は2個の低級アルキルで置換されていてもよいスルファモイル，置換可のアリール，置換可のアリール-低級アルキル，置換可のアリール-低級アルキル-O-，置換可のアリール-O-，置換可のアリール-S-，置換可のアリール-CO-，置換可のアリール-SO-，置換可のアリール-SO<sub>2</sub>-，置換可のアリール-CO-NH-，置換可のアリール-SO<sub>2</sub>-NH-，置換可のヘテロ環，置換可のヘテロ環-O-，置換可のヘテロ環-S-，置換可のヘテロ環-CO-，置換可のヘテロ環-SO-，置換可のヘテロ環-SO<sub>2</sub>-，置換可のヘテロ環-低級アルキル-，置換可のヘテロ環-CO-NH-，置換可のヘテロ環-SO<sub>2</sub>-NH-，置換可のヘテロ環-低級アルキル-O-，置換可のヘテロ環-低級アルキル-CO-，置換可のヘテロ環-低級アルキル-O-低級アルキル-等が挙げられる。好ましくは，ハロゲン原子，低級アルキル，低級アルキル-O-，低級アルキル-C(=O)-，低級アルキル-O-C(=O)-，低級アルキル-S-，低級アルキル-S(=O)-，低級アルキル-S(O)<sub>2</sub>-，低級アルキル-O-低級アルキル-O-，シアノ，ニトロ，オキソ(=O)，モノ又はジ低級アルキル-アミノで置換された低級アルキル-O-，1又は2個の低級アルキル若しくは低級アルキル-C(=O)-若しくは低

級アルキル-O-C(=O)-で置換されていてもよいアミノ，アミノ-O-，低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル，1又は2個の低級アルキルで置換されていてもよいスルファモイル，カルボキシル，ハロゲン低級アルキル，ハロゲン低級アルキル-O-，ハロゲン低級アルキル-O-低級アルキル-，置換可のアリール-O-，置換可のアリール-C(=O)-，置換基を有していてもよいヘテロ環，置換可のヘテロ環-低級アルキル-，置換可のヘテロ環-O-，置換可のヘテロ環-CO-，置換可のヘテロ環-低級アルキル-O-，置換可のヘテロ環-低級アルキル-CO-，置換可のヘテロ環-低級アルキル-O-低級アルキル-又はOH基である。なお，上記「置換可」とは，置換基を有していてもよいことを意味する。これらの置換基の例としては低級アルキル，ハロゲン原子，アリール低級アルキルが好ましい。「低級アルキル」は直鎖状または分岐状の炭素数1～6の低級アルキル基が好ましく，たとえばメチル，エチル，n-プロピル，イソプロピル，n-ブチル，イソブチル，sec-ブチル，tert-ブチル，n-ペンチル，n-ヘキシルなどがあげられる。置換基を有してもよい低級アルキル基の置換基は，ハロゲン原子，アリール基等の置換基が挙げられる。「低級アルキレン」は直鎖状または分岐状の炭素数1～6の低級アルキレン基が好ましく，たとえばメチレン，エチレン，プロピレン，イソプロピレン，ブチレン，ペンタメチレン，ヘキサメチレンなどがあげられ，好ましくは炭素数1～3のアルキレンである。「低級アルケニレン」は直鎖状または分岐状の炭素数2～6の低級アルキレン基の任意の位置に1以上の二重結合を有する基であり，好ましくは炭素数2～4のアルケニレンである。「低級アルキニレン」は直鎖状または分岐状の炭素数2～6の低級アルキレン基の任意の位置に1以上の三重結合を有する基であり，好ましくは炭素数2～4のアルキニレンである。「アリール」は炭素数6～12の芳香族炭素水素基であり，たとえばフェニル，α-ナフチル，β-ナフチル，ビフェニルなどがあげられる。更には，炭素数6～10のものが好ましい。「ハロゲン原子」としてはたとえば，フッ素，塩素，臭素又はヨウ素原子などがあげられる。

【0008】「ハロゲン低級アルキル」の低級アルキル基は上記のC<sub>1-6</sub>アルキル基が好ましく，ハロゲンC<sub>1-6</sub>アルキル基としてはたとえば，フルオロメチル，ジフルオロメチル，トリフルオロメチル，クロロメチル，ジクロロメチル，トリクロロメチル，2-フルオロエチル，2，2-ジフルオロエチル，2，2，2-トリフルオロエチル，2-クロロエチル，2，2-ジクロロエチル，2，2，2-トリクロロエチル，2-ブロモエチル，2-ヨードエチルなどがあげられ，トリフルオロメチルが好ましい。「シクロアルキル基」は炭素数3～10からなる3～8員脂環状炭化水素基であり，たとえばシクロ



プロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが好ましい。「ヘテロ環」とは、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択されるヘテロ原子1乃至4個を含む5又は6員ヘテロアリアル基或いは飽和ヘテロ環、または、ベンゼン環や他のヘテロ環と縮合した2環系ヘテロアリアル基、を意味し、該ヘテロアリアルとしては、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾール、チオフェン、チオピラン、フラン、ピラン、ジオキソラン、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、チアジン、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジアゾール、フラザン、ジオキサゾール、オキサジン、オキサジアジン、ジオキサジン、トリアジン、テトラゾール等が挙げられ、飽和ヘテロ環としては、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル、オキシラン、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、[1, 4] ジオキサン、テトラヒドロチオフェン、[1, 4] ジチアン基等が挙げられ、縮合したヘテロアリアルとしてはインドール、イソインドール、インダゾール、キノリン、キナゾリン、キノキサリン、イソキノリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾチオフェン、ベンゾチアゾール、ベンゾフラン、ベンゾフラザン、イミダゾピリジン、イミダゾピラジン、ピリドピリジン、フタラジン、ナフチリジン、インドリジン、プリン、キノリジン、シンノリン、イソクマリン、クロマン等が挙げられる。好ましくは、ピリジン、ピリミジン、チオフェン、フラン等の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択されるヘテロ原子1乃至2個を含む5又は6員ヘテロアリアル基である。

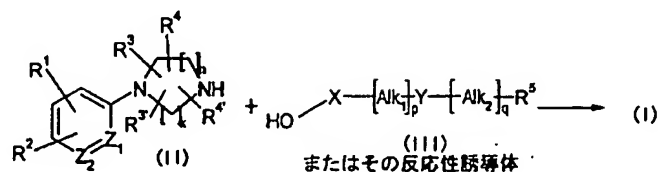
【0009】「 $R^8$ 及び $R^9$ 、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 及び $R^{13}$ 、又は $R^{14}$ 及び $R^6$ は隣接する窒素原子と一体となって他のヘテロ原子を有していてもよく置換基を有していてもよい含窒素ヘテロ環を形成」とは、 $R^8$ 及び $R^9$ に隣接している窒素原子の他に、他のヘテロ原子として窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択されるヘテロ原子1個を含んでいてもよい5又は6員ヘテロ環であり、オキノ基、低級アルキル、アリール等の置換基を1-2個有していてもよい。前記「ヘテロ環」に定義される飽和ヘテロ環又はヘテロアリアルに挙げられる環のうち、窒素原子に結合手を有するものが挙げられる。好ましくは、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、1-ピペラジニル、チオモルホリノ、1-ピロリル、1-イミダゾリル、3-チアゾリル、3-オキサゾリル、1-ピリジ

ル等の基である。本発明化合物において3級アミン又はスルフィドを有する化合物は当該窒素原子又は硫黄原子が適当な酸化段階にオキシド化されていてもよく、それらのオキシド化誘導体をすべて包含するものである。更に本発明化合物には、薬理学的に許容されるプロドラッグも含まれる。薬理学的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解により又は生理学的条件の下で本発明の1級アミン、又は2級アミン、OH、COOH等に変換できる基である。

【0010】本発明化合物(1)は、アミド結合に基づく幾何異性体が存在する。置換基の種類によっては、1個乃至複数個の炭素、窒素、硫黄等の不斉中心や軸不斉を有する場合もあり、これに基づく(R)体、(S)体等の光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー等が存在する。また、置換基の種類によっては、二重結合を有するので、(Z)体、(E)体等や、さらにシクロヘキサン等の環に基づくシス体、トランス体等の幾何異性体が存在する。本発明は、これらの異性体の分離されたものあるいは混合物を全て包含する。本発明化合物は塩を形成する。具体的には、無機酸若しくは有機酸との酸付加塩、あるいは無機若しくは有機塩基との塩であり、製薬学的に許容しうる塩が好ましい。これらの塩としては、具体的には塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸若しくは燐酸等の鉱酸、またはギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸若しくは、トルエンスルホン酸等の有機酸、又はアスパラギン酸若しくはグルタミン酸などの酸性アミノ酸との付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム、リチウムなど無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミンなどの有機塩基、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸との塩等を挙げることが出来る。更に4級アンモニウム塩であることもできる。4級アンモニウム塩は、具体的には低級アルキルハライド、低級アルキルトリフラート、低級アルキルトシラートまたはベンジルハライド等であり、好ましくはメチルヨードまたはベンジルクロリド等である。更に、本発明化合物は水和物、エタノール和物等の溶媒和物を形成することがあり、化合物によっては結晶多形を有する場合もあり、これらを全て包含する。(製造法)

#### 【0011】第一製法

【化3】



(式中の記号は、前記のとおりである。)

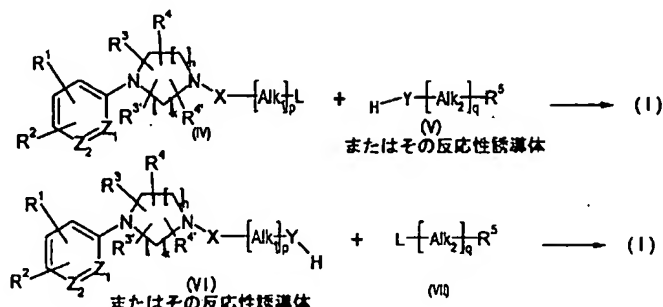
本製造法は、一般式(ⅠⅠ)で示される置換アミン又はその塩と、一般式(ⅠⅠⅠ)で示される化合物又はその反応性誘導体とを反応させ、保護基を有するときは保護基を除去する事により本発明化合物(Ⅰ)を製造する方法である。化合物(ⅠⅠⅠ)の反応性誘導体としては、カルボン酸のメチルエステル、エチルエステル、イソブチルエステル、tert-ブチルエステル、などの通常のエステル、p-ニトロフェニルエステルなどのフェニルエステル、酸クロリド、酸ブロミドの如き酸ハライド、酸アジド、2, 4-ジニトロフェノールなどのフェノール系化合物や1-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)などのN-ヒドロキシアミン系化合物等と反応させて得られる活性エステル、対称型酸無水物、アルキル炭酸ハライドなどのハロカルボン酸アルキルエステルやピバロイルハライドなどと反応させて得られる有機酸系混合酸無水物や、トリフェニルホスフィンなどの有機燐化合物とN-ブロモスクシンイミド等の活性化剤の組み合わせで得られる燐酸系の混合酸無水物などの混合酸無水物、スルホン酸無水物、スルホニルクロリド、スルホニルブロミド、また各種スルホニルクロリドとHOBTから合成される1-ヒドロキシベンゾトリアゾール誘導体のようなスルホン酸が活性化された誘導体、イソシアナート誘導体、チオイソシアナート誘導体、スルフィニルクロリド誘導体が挙げられる。またカルボン酸を遊離酸で反応させるとき、又は活性エステルを単離せずに反応させる時など、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルアジド、ジエチルホスホリルシアニドや1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(WSC)、t-ブチルイソシアナート、2-クロロ-1-メチルピリジニウム トシレート、2-クロロ-1-メチルピリジニウム ヨージド、ベンゼンスルホニルクロリド、塩化シアヌル等の縮合剤を使用するのが好適である。一方スルホン酸またはそのナトリウム塩は5塩化リン、オキシ塩化リン、チオニルクロリド等によりスルホニルクロリドに変換することは良く知られており、これによりスルホンアミドを合成することが出来る。この際N, N-

ジメチルホルムアミド(DMF)のようなアミド誘導体を触媒として用いることも好適である。またスルホン酸ナトリウム等のスルホン酸の塩はトリフェニルホスフィン ジブロミドまたはトリフェニルホスフィン ジクロリド等の活性化剤によりアミンと反応してスルホンアミドを合成することが知られており、これらの方法を用いることにより、公知のスルホン酸またはその塩からスルホンアミドを合成することが可能である。

【0012】特に本発明においては酸クロリド、酸無水物、スルホニルクロリドを用いるか活性エステル化剤との共存下に反応させる方法、あるいは、イソシアナート又はチオイソシアナートとの反応が有利である。反応は使用する反応性誘導体や縮合剤などによっても異なるが、通常ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチルエステル等のエステル類、アセトニトリル、DMF、N, N-ジメチルアセトアミド(DMA)、N-メチルピロリドンやジメチルイミダゾリジノン等の反応に不活性な有機溶媒中、反応性誘導体によっては冷却下、冷却下乃至室温下、又は室温乃至加熱下に行われる。尚、反応に際して、置換アミン(ⅠⅠ)を過剰に用いたり、N-メチルモルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、ピコリン、ルチジン、コリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1, 5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン(DBN)などの塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。ピリジンなどは溶媒とすることもできる。この際分子内に存在する酸素原子、硫黄原子、窒素原子等は保護基と結合していることが望ましい場合があり、このような保護基としてはGreene及びWuts著、「Protective Groups in Organic Synthesis」第2版に記載の保護基等を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜使い分けることができる。

#### 【0013】第二製法

【化4】



(式中の記号は、前記のとおりである。但しLは脱離基

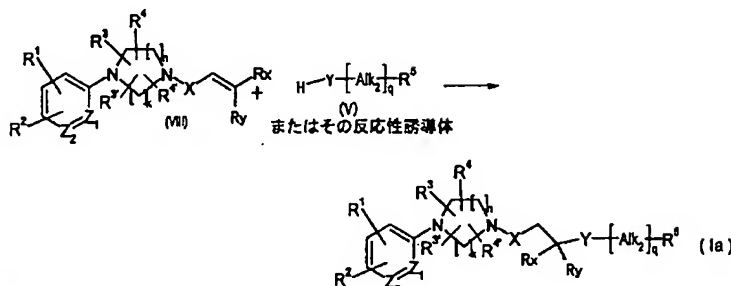
を表す。)

本製造法は、一般式 (IV) 又は (VII) で示される脱離基を有する化合物に対し、一般式 (V) または (VI) で示される化合物又はその反応性誘導体とを反応させ、保護基を有するときは保護基を除去する事により他の本発明化合物 (I) を製造する方法である。化合物 (IV) 又は (VII) の脱離基としては、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨージド等のハロゲン誘導体、メタンスルホナート、ベンゼンスルホナート、トルエンスルホナート、トリフルオロメタンスルホナート等のスルホナート誘導体等が使用可能であり、反応を円滑に進めるために触媒量から過剰量のヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、テトラブチルアンモニウムブロミドの様な第4級アンモニウム塩等のハロゲン化物を用いることが可能である。化合物 (V) または (VI) の反応性誘導体としては、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウム、セリウム等の金属塩、第四級アンモニウム塩等がある。また反応系内に、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基やトリエチルアミン、カリウムブトキシド、ナトリウムメトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキ

サメチルジシラジド、リチウムヘキサメチルジシラジド、N, N-ジメチルアニリン、ピリジン、DMA P, ピコリン、ルチジン、コリジン、DBU, DBNなどの有機塩基の存在下に反応させるのが反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。ピリジンなどは溶媒とすることもできる。反応は使用する化合物や塩基などによっても異なるが、通常ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、メタノール、エタノール、2-エトキシエタノール等のアルコール類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチルエステル等のエステル類、アセトン、メチルエチルケトン、ニトロメタン、アセトニトリル、DMF, DMA, N-メチルピロリドンやジメチルイミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホラミド、1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2 (1 H)-ピリミジノン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等の反応に不活性な有機溶媒中、反応性誘導体や使用する塩基によっては冷却下、冷却下乃至室温下、又は室温乃至加熱下に行われる。

#### 【0014】第三製法

##### 【化5】



(式中の記号は、前記のとおりである。但しR x, R y は水素原子、低級アルキル、アリール、ヘテロ環、-O- (置換) アルキル、-O- (置換) アリール、-O- (置換) ヘテロ環を表す)

本製造法は、一般式 (VIII) で示される化合物に対し、一般式 (V) で示される化合物又はその反応性誘導体とを反応させ、保護基を有するときは保護基を除去する事により他の本発明化合物 (I a) を製造する方法である。本反応の際は共役付加として知られる様々な条件を使用可能である。化合物 (V) の反応性誘導体としては、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウム、セリウム、銅等の金属塩、第四級アンモニウム塩等がある。また反応系内に、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基やトリエチルアミン、カリウムブトキシド、ナトリウムメトキシド、ジイソプロピルエチルアミン、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリ

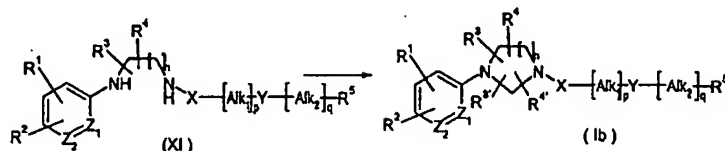
ウムヘキサメチルジシラジド、リチウムヘキサメチルジシラジド、N, N-ジメチルアニリン、ピリジン、DMA P, ピコリン、ルチジン、コリジン、DBU, DBNなどの有機塩基の存在下に反応させるのが反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。ピリジンなどは溶媒とすることもできる。また本反応は酢酸、トリフルオロ酢酸、トシル酸等の有機酸、塩化アンモニウム、塩酸、硫酸等の無機酸、ボロントリフルオリド、塩化アルミニウム、塩化第四スズ等のルイス酸、又は酸性イオン交換樹脂やシリカゲル等の各種酸性条件下で行うことも可能である。酢酸などは溶媒として用いることもできる。反応は使用する化合物や塩基などによっても異なるが、通常ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロパノール、イソアミルアルコール、t-ブタノール、2-エトキシエタノール等のアルコール類、エーテル、テトラヒ

ドロフラン等のエーテル類、酢酸エチルエステル等のエステル類、アセトン、メチルエチルケトン、ニトロメタン、アセトニトリル、DMF、DMA、N-メチルピロリドンやジメチルイミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホラミド、1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジン

ン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等の反応に不活性な有機溶媒中、反応性誘導体或使用する塩基によっては冷却下、冷却下乃至室温下、又は室温乃至加熱下に行われる。

#### 【0015】第四製法

【化6】



(式中の記号は、前記のとおりである。)

本製造法は、一般式 (XI) で示される化合物を環化させて、本発明化合物 (Ib) を製造する方法である。本反応に置いて、アルデヒド又はケトン及びアセタール、ケタール、チオケタール等のカルボニル等価体が環化に使用される。反応は一般に第三製法で示した酸性条件又は塩基性条件が使用可能であり、通常ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチルエステル等のエステル類、DMF、DMA、やジメチルスルホキシド等の反応に不活性な有機溶媒中、反応性誘導体によっては冷却下、冷却下乃至室温下、又は室温乃至加熱下に行われる。中でも酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸が特に好適である。

【0016】上記の製法に従って合成した本発明化合物は、酸化、還元、エステル化、アミド化、加水分解、縮合、置換反応等の公知の反応を用いた官能基等の変換により、他の本発明化合物に変換可能であり、その一部を製造例に示した。このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、その塩、その水和物、その溶媒和物として単離精製される。本発明化合物 (I) の塩は、常法の造塩反応に付すことにより製造することもできる。単離精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。各種の異性体は、適当な原料化合物や反応剤または反応条件を使用することにより選択的に合成するか、または異性体間の物理的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は適当な原料を選択することにより、あるいはラセミ化合物のラセミ分割法 (例えば、一般的な光学活性な塩基とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法等) により、立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。本発明化合物又はその塩又はその薬理学的に許容されるプロドラッグの1種又は2種以上を有効成分として含有する製剤は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。

【0017】投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、

散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であつてもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常経口投与の場合成人1日当り0.01~500mg程度、非経口投与の場合成人1日当り0.001~50mg程度であり、これを1回で、あるいは2~4回に分けて投与する。本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グルコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の糖衣又は胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

【0018】経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性的溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性的溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水性的溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80 (商品名) 等がある。このような組成物はさらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤 (例えば、ラクトース)、溶解補助剤 (例

えば、グルタミン酸、アスパラギン酸)のような補助剤を含んでいてもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

【0019】以下に実施例を掲記し、本発明を更に詳細に説明する。本発明は、これらの実施例に何ら制限されるものではない。なお、実施例で用いられる原料化合物の製造方法を参考例として説明する。

#### 【0020】参考例1-1

トランス-4-(2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル  
4-フルオロ-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル  
1gとトランス-2,5-ジメチルピペラジン2.4gを、DMF 30mlに溶解し、80℃にて一昼夜加熱した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウム上乾燥後、減圧にて溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール(10:1, v/v)溶出部より表題化合物1.3gを得た。参考例1-1と同様に、参考例1-2乃至1-7を合成した。これらの構造及び物性値は表1に示す。

#### 参考例2

t-ブチル 3-メチルピペラジン-1-カルボキシラートの合成

氷冷下でDIBOC 10.9gのテトラヒドロフラン(THF)溶液15mlを2-メチルピペラジン10gのTHF溶液150mlに加えた。一夜攪拌後、減圧下にて溶媒を留去した。残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した後、有機層を乾燥し、減圧下溶媒を留去する事により表題化合物8.94gを黄色油状物質として得た。

#### 参考例3

t-ブチル 4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシラート

参考例2で合成したt-ブチル 3-メチルピペラジン-1-カルボキシラート4.46g、4-フルオロ-3-トリフルオロメチルベンゾニトリル6.74g、及びジイソプロピルエチルアミン7.76mlをDMF 50ml中、100℃で2日間攪拌した。反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出後、有機層を乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサノ-酢酸エチル(3:1, v/v)を用いて溶出し、表題化合物5.6gを白色結晶として得た。

#### 【0021】参考例4

4-(2-メチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル

参考例3で合成したt-ブチル 4-(4-シアノ-3-

トリフルオロメチルフェニル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシラート2.85gをトリフルオロ酢酸50ml中、0℃~室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、飽和重曹水で中和し酢酸エチルで抽出後、有機層を乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、クロロホルム-メタノール-28%アンモニア水(10:1:0.1, v/v/v)溶出部より、表題化合物5.6gを薄黄白色結晶として得た。参考例2乃至4の物性値は表2 参考例IIに示す。

#### 参考例5

4-(4-ベンジル-2-イソプロピル-3-オキシピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル

ジイソプロピルアミン1.22mlを無水THF 20mlに溶解し、-20℃で1.55Mのブチリチウム/ヘキサン溶液5.6mlを加え、10分間攪拌した後-78℃に冷却した。参考例1-6で合成した4-(4-ベンジル-3-オキシピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル2.08gの無水THF溶液20mlを滴下し20分間攪拌後、ヨウ化イソプロピル0.87mlを加えた。室温まで昇温させ一時間攪拌後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、有機層を乾燥し溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、ヘキサノ-酢酸エチル(1:1, v/v)溶出部より表題化合物1.4gを泡状物質として得た。

#### 参考例6-1

4-(4-ベンジル-2-イソプロピルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル

参考例5で合成した4-(4-ベンジル-2-イソプロピル-3-オキシピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル1.36gの無水THF溶液20ml中に0℃にて1Mボラン-THF溶液7.1mlを滴下し、1時間攪拌した。次いで室温まで昇温し、更に6時間攪拌した。メタノール15ml、1N塩酸34mlを加え15分間加熱還流した後、反応液を減圧下濃縮した。次いで飽和重曹水で中和した後酢酸エチルで抽出し、有機層を乾燥し溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、ヘキサノ-酢酸エチル(5:1, v/v)溶出部より表題化合物1.22gを油状物質として得た。

参考例6-1と同様に参考例6-2を合成した。

#### 参考例7-1

4-(2-イソプロピルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル

参考例6-1で合成した4-(4-ベンジル-2-イソプロピルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル1.17gおよび10%パラジウム

カーボン120mgをメタノール25ml中、常圧水素雰囲気下室温で9時間撹拌した。不溶物をセライトを用いて濾別し濾液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、クロロホルム-メタノール-29%アンモニア水(10:1:0.1, v/v/v) 溶出部より、表題化合物0.79gを黄色油状物質として得た。参考例7-1と同様に参考例7-2を合成した。参考例5乃至7-2の構造及び物性値は表2 参考例IIIに示す。

#### 【0022】参考例8-1

N-[2-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルアニリノ)-1,1-ジメチルエチル]-4-フルオロベンゼンスルホンアミド

4-(2-アミノ-2-メチルプロピルアミノ)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル1.0gをジクロロメタン30mlに溶解し、4-フルオロベンゼンスルホンクロリド833mgを滴下し室温にて2.5時間撹拌した。酢酸エチルを加え水洗後乾燥し溶媒を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1, v/v) 溶出部より表題化合物1.4gを得た。次いで酢酸エチル-ヘキサンから結晶化を行い1.08gの表題化合物を得た。参考例8-1と同様に、以下の参考例8-2を合成した

N-[4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルアニリノ)ブチル]-4-フルオロベンズアミド

#### 参考例9-1

(2S, 5R)-4-(2, 5-ジメチルピペラジーン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル(+/-)-トランス-4-(2, 5-ジメチルピペラジーン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル50gをエタノール-水(9:1, v/v)500mlに溶解し、(-)-ジベンゾイル酒石酸16.6gを加え21.6gの塩を得た。次いでエタノール-水より再結晶を行い、15.7gの塩を得た。この塩30gをトルエン200mlに懸濁し、5%炭酸カリウム水溶液200mlを加え、室温にて2時間撹拌した。酢酸エチルを加え抽出した後、溶媒を留去して表題化合物18gを得た。

#### 参考例9-2

(+)-ジベンゾイル酒石酸を用いて参考例9-1と同様の操作により(2R, 5S)-トランス-4-(2, 5-ジメチルピペラジーン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリルを得た。

#### 参考例10-1

(2S, 5R)-4-(4-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジーン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル

(2R, 5S)-1-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジン1.0gのピリジン10ml溶液に4-フルオロ-2-トリ

フルオロメチルベンゾニトリル926mg及びトリエチルアミン2.0mlを加え、90℃で2日間撹拌した。反応液を濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、n-ヘキサン-酢酸エチル(9:2, v/v)溶出部より表題化合物620mgを白色の固体として得た。

#### 参考例10-2

参考例10-1と同様に(2R, 5S)-1-アリル-2, 5-ジメチルピペラジーンを用い(2S, 5R)-4-(4-アリル-2, 5-ジメチルピペラジーン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリルを合成した。

#### 【0023】参考例11-1

(2S, 5R)-4-(2, 5-ジメチルピペラジーン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル(2S, 5R)-4-(4-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジーン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル0.31gのジクロロエタン20ml溶液に1-クロロエチルクロロホルメート0.92mlを加え、加熱還流条件下2日撹拌した。反応液を濃縮し、メタノール20mlを加え加熱還流条件下1日撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しクロロホルム-メタノール(9:1, v/v)で精製し表題化合物0.19gを黄色油状物として得た。本化合物の比旋光度及び光学活性HPLCカラムでの挙動は、参考例11-1の(-)-DIBETAを用いて得られた化合物に一致した。

#### 参考例11-2

参考例11-1と同様に(2S, 5R)-4-(4-アリル-2, 5-ジメチルピペラジーン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリルより(2S, 5R)-4-(2, 5-ジメチルピペラジーン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリルを得た。

#### 参考例12

4-(2-ベンジルアミノ-2-メチルプロピルアミノ)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル4-(2-アミノ-2-メチルプロピルアミノ)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル2.51gをジクロロメタン50mlに溶解し、酢酸0.6ml及びベンズアルデヒド1.09mlを加えた。次いでナトリウムトリアセトキシボロヒドリド3.1gを加え室温にて一夜撹拌した。飽和重曹水を加えジクロロメタンで抽出した。有機層を乾燥し溶媒を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1, v/v) 溶出部より表題化合物3.2gを無色油状物として得た。

#### 参考例13

4-(4-ベンジル-5, 5-ジメチル-2-オキソピペラジーン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル

4-(2-ベンジルアミノ-2-メチルプロピルアミノ)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル2.52

gをTHF 30 mlに溶解し、水 15 ml及び40%ホルマリン 1.66 mlを加え80度にて14時間加熱した。溶媒を濃縮し水を加え酢酸エチルで抽出した後、有機層を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1, v/v)溶出部より表題化合物 1.58 gを得た。参考例8-1乃至13の物性値は表3に示す。上記参考例化合物の構造及び物性値を以下の表に示す。なお、表中の記号は以下の意味を示す。

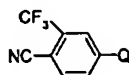
Ref. No. : 参考例番号, DATA : 物理化学的性状, NMR : 核磁気共鳴スペクトル (特に明記しない限り, DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準で測定), MS : 質量分析値, Me : メチル, iPr : イソプロピル, Ph : フェニル

備考 : R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>を有する化合物の立体配置 (特に記載のないものはラセミ体もしくは立体異性体のない化合物を示す), 又は塩を形成したもののについては塩を示す。

【0024】

【表1】

参考例 I



Ref.No.	Q	DATA	備考
1-1		NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.20(6H, d, J=7), 2.72(1H, dd, J=5, 13), 3.02-3.18 (1H, m), 3.28-3.48(3H, m), 3.70-3.82 (1H, m), 4.01-4.14 (1H, m), 6.96(1H, dd, J=2, 9), 7.11(1H, d, J=2), 7.62(1H, d, J=9)	trans
1-2		NMR: δ: 2.41(1H, br), 2.78-2.83(4H, m), 3.33-3.38(4H, m), 7.21(1H, dd, J=2, 7), 7.27(1H, d, J=2), 7.81(1H, d, J=7)	
1-3		NMR: δ: 1.69-1.77(2H, m), 2.29(1H, br), 2.61-2.68(2H, m), 2.82-2.87(2H, m), 3.55-3.60(2H, m), 3.62-3.68(2H, m), 7.00-7.05(2H, m), 7.74(1H, d, J=8)	
1-4		NMR: δ: 1.08(6H, s), 1.51(2H, br), 3.02 (2H, d, J=6), 6.80-6.97(1H, m), 7.04-7.11 (1H, m), 7.15(1H, br), 7.68(1H, d, J=9)	
1-5		NMR: δ: 1.36(2H, br), 1.38-1.47(2H, m), 1.52-1.62 (2H, m), 2.53-2.60(2H, m), 3.09-3.18(2H, m), 6.80-6.84 (1H, m), 7.01(1H, br), 7.28-7.34(1H, m), 7.70(1H, d, J=9)	
1-6		NMR: δ: 3.37-3.44(2H, m), 3.69-3.76 (2H, m), 4.17(2H, s), 4.62(2H, s), 7.20(1H, dd, J=2, 9), 7.25-7.39(6H, m), 7.65(1H, d, J=9)	
1-7		NMR: δ: 1.03 (6H, d, J=6), 2.24-2.39 (2H, m), 2.67-2.82 (2H, m), 3.63-3.93 (2H, m), 7.27-7.31 (1H, m), 7.80 (1H, d, J=9)	cis

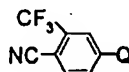
【0025】

【表2】

参考例 II

Ref.No.	DATA
2	NMR: δ: 0.92(3H, d, J=6), 1.39(9H, s), 2.13-2.35(1H, m), 2.43-2.55(2H, m), 2.74-2.83(1H, m), 3.65-3.78(2H, m)
3	NMR: δ: 1.05(3H, d, J=7), 1.42(9H, s), 2.93-3.25(3H, m), 3.68-3.81(2H, m), 3.84-3.99(1H, br), 4.23-4.38(1H, br), 7.15-7.21(1H, m), 7.22-7.27(1H, m), 7.63-7.87(1H, m)
4	NMR: δ: 1.12(3H, d, J=6), 2.30-2.50(1H, br), 2.60-2.70 (1H, m), 2.78-2.88(2H, m), 2.93-3.03(2H, m), 3.58-3.85 (1H, m), 4.12-4.21(1H, m), 7.14-7.19(1H, m), 7.22(1H, d, J=2), 7.81(1H, d, J=9)

参考例 III



Ref.No.	Q	DATA
6		NMR: δ: 0.97(3H, d, J=6), 1.07(3H, d, J=6), 2.19-2.33 (1H, m), 3.43-3.50(2H, m), 3.59-3.69(1H, m), 3.76-3.86 (1H, m), 4.39(1H, d, J=7), 4.43(1H, d, J=15), 4.71(1H, d, J=15), 7.21-7.28(6H, m), 7.28-7.38(2H, m), 7.81(1H, d, J=8)
6-1		NMR: δ: 0.66(3H, d, J=7), 0.81(3H, d, J=7), 1.93-2.00(1H, m), 2.01-2.11(1H, m), 2.60-2.61(1H, m), 2.82-2.94(2H, m), 3.17-3.28(1H, m), 3.36(1H, d, J=13), 3.67(1H, d, J=13), 3.77-3.91(2H, m), 7.15-7.22(2H, m), 7.24-7.30(1H, m), 7.30-7.35(4H, m), 7.73(1H, d, J=9)
6-2		NMR: δ: 1.13(6H, s), 2.40-2.48(2H, m), 3.33-3.43(4H, m), 3.51(2H, br), 7.19-7.40(7H, m), 7.79(1H, d, J=9)
7-1		NMR: δ: 0.68(3H, d, J=7), 0.97(3H, d, J=7), 2.28-2.44(1H, br), 2.52-2.68(3H, m), 2.84-2.92(1H, m), 3.00-3.14(2H, m), 3.63-3.77(2H, m), 7.12-7.19(2H, m), 7.71(1H, d, J=9)
7-2		NMR: δ: 1.05(6H, s), 2.77-2.88(2H, m), 3.25-3.43(4H, m), 7.15-7.28(2H, m), 7.76(1H, d, J=9)

【0026】

【表3】

考例IV

Ref.No.	DATA
8-1	MS(FAB) 416 [M+H] <sup>+</sup>
8-2	MS(FAB) 380 [M+H] <sup>+</sup>
9-1	MS(FAB) 284 [M+H] <sup>+</sup> ; [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> =+100.6 (c=1.018, EtOH)
9-2	MS(FAB) 284 [M+H] <sup>+</sup> ; [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> =+97.04 (c=1.014, EtOH)
10-1	NMR(CDCl <sub>3</sub> ): 1.08 (3H, d, J=7), 1.24 (3H, d, J=7), 2.48 (1H, dd, J=2, 6), 2.89 (1H, dd, J=4, 12), 3.15 (1H, m), 3.37 (1H, d, J=12), 3.48 (1H, dd, J=3, 12), 3.57 (1H, d, J=14), 3.67 (1H, d, J=14), 4.00 (1H, m), 6.89 (1H, dd, J=3, 9), 7.06 (1H, d, J=3), 7.29-7.39 (5H, m), 7.58 (1H, d, J=9)
10-2	NMR: 0.92 (3H, d, J=7), 1.15 (3H, d, J=6), 6.10-6.18 (1H, m), 6.19-5.29 (1H, m), 5.72-5.90 (1H, m), 7.14-7.25 (2H, m), 7.79 (1H, d, J=9)
11-12	NMR: 8.03-8.09 (1H, m), 8.51-8.58 (1H, m), 9.20-9.24 (1H, m), 13.91 (1H, br s)
12	NMR: 1.13 (6H, s), 3.03-3.16 (2H, m), 3.32 (2H, br s), 6.88-6.99 (2H, m), 7.12-7.40 (6H, m), 7.69 (1H, d, J=9)
13	NMR: 1.28 (6H, s), 3.14 (2H, br s), 3.60 (2H, br s), 3.70 (2H, br s), 7.20-7.40 (5H, m), 7.67-7.95 (1H, m), 8.08-8.13 (1H, m), 8.20 (1H, d, J=9)

【0027】実施例1

トランス-4-[4-(4-フルオロベンゾイル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル

参考例1-1で合成したトランス-4-(2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル300mgを、ジクロロメタン10mlに溶解し、ピリジン0.1mlを加え、氷冷下p-フルオロベンゾイルクロリド0.14mlを滴下した。室温にて2時間攪拌した後、飽和重曹水を加えジクロロメタンで抽出した。有機層を乾燥し、溶媒を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、クロロホルム-メタノール(50:1, v/v)溶出部より表題化合物370mgを得た。次いで酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルより結晶化を行い、表題化合物266mgを無色結晶として得た。実施例1-1と同様に、実施例1-2乃至1-32を合成した。

実施例2-1

(2S, 5R)-4-[4-(4-フルオロフェニルアセチル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル

参考例9-1で合成した(2S, 5R)-4-(2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル500mg、4-フルオロフェニル酢酸545mgをDMF7.5mlに溶解し、HOBt477mg及びトリエチルアミン0.5mlを加えた。次いで氷冷下WSC750mgを加え、室温にて3時間攪拌した。3規定水酸化ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出した。有機層を1規定塩酸次いで飽和食塩水で洗浄後乾燥し、溶媒を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、クロロホルム-メタノール(200:1, v/v)溶出部より表題化合物を得た。次いでジエチルエーテル-ジイソプロピルエーテルより結晶化を行い、表題化合物425mgを無色結晶として得た。実施例2-1と同様に、実施例2-2乃至2-23を合成した。

【0028】実施例3

(2S, 5R)-4-[4-(2,5-ジメチル-3-

ピリジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル

3-ピリジルメタノール141mg及びカリウムt-ブトキシド141mgをTHF10mlに懸濁し30分攪拌した。次いで(2S, 5R)-4-(4-クロロアセチル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル141mgを加え60度にて3時間攪拌した。氷冷後、塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、クロロホルム-メタノール(20:1, v/v)溶出部より表題化合物177mgを油状物として得た。

実施例4-1

トランス-4-[2,5-ジメチル-4-(3-モルホリノプロピオニル)ピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル 塩酸塩

トランス-4-(4-アクリロイル-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル510mg及びモルホリン140mgをトルエン10mlに溶解し一夜加熱還流した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、クロロホルム-メタノール(100:1, v/v)溶出部より表題化合物540mgを油状物として得た。次いでこれをエタノールに溶解し、4規定塩酸酢酸エチルを加え表題化合物450mgを無色結晶として得た。実施例4-1と同様に、実施例4-2を合成した。

【0029】実施例5-1

4-[3-(4-フルオロベンゾイル)-4,4-ジメチル-1-イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル

参考例8-2で合成したN-[4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルアニリノ)ブチル]-4-フルオロベンズアミド800mgを酢酸15mlに懸濁し、ホルマリン362mg及び濃塩酸一滴を加え50℃で2時間加熱した。溶媒を留去して得られた残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、クロロホ



ルム-メタノール（100：2，v/v）溶出部より表題化合物520mgを得た。次いでメタノールから結晶化を行い表題化合物343mgを得た。実施例5-1と同様に、実施例5-2を合成した。

#### 実施例6

(2S, 5R)-4-[2, 5-ジメチル-4-(4-ピペリジニル)アセチルピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル 塩酸塩

実施例2-22で合成した(2S, 5R)-4-[2, 5-ジメチル-4-[1-(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル)モルホリン-4-イル]アセチルピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル1.84gを酢酸エチル36mlに溶解し、4規定塩酸酢酸エチル溶液を加え室温にて2時間攪拌した。酢酸エチルを加え、飽和炭酸カリウム溶液で洗浄し次いで溶媒を減圧下濃縮した。残渣をジエチルエーテルを用いて結晶化し、更にエタノール-ジエチルエーテルより再結晶を行い、表題化合物1.20gを得た。

#### 実施例7

(2S, 5R)-4-[4-[1-(2-フルオロベンジルピペラジン-4-イル)アセチル-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル 塩酸塩

実施例6で合成した(2S, 5R)-4-[2, 5-ジメチル-4-(4-ピペリジニル)アセチルピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル塩酸塩300mgをアセトニトリル5mlに溶解し、トリエチルアミン0.28ml及びo-フルオロベンジルクロリド0.12mlを加え室温にて一夜攪拌した。酢酸エチルを加え、飽和炭酸カリウム溶液で洗浄した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、クロロホルム-メタノール（97：3，v/v）溶出部より得たフリー体を、4規定塩酸酢酸エチルを加え塩酸塩とし、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化を行い340mgの表題化合物を得た。

#### 【0030】実施例8

(2S, 5R)-4-[2, 5-ジメチル-4-[4-(ピリジン-4-カルボニル)ピペリジニル]アセチルピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル 塩酸塩

実施例6で合成した(2S, 5R)-4-[2, 5-ジメチル-4-(4-ピペリジニル)アセチルピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル

塩酸塩190mgをDMF4mlに溶解し、トリエチルアミン0.97ml、イソニコチン酸86mg及びHOBt95mgを加え更にWSC160mgを加えた。室温にて一夜攪拌した後酢酸エチルを加え、1規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。次いで有機層を1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し溶媒を留去した。残渣をシリ

カゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、クロロホルム-メタノール（95：5，v/v）溶出部より得たフリー体を、4規定塩酸酢酸エチルを加え塩酸塩とし、エタノール-ジイソプロピルエーテルから結晶化を行い160mgの表題化合物を得た。

#### 実施例9

(2S, 5R)-4-[4-[4-(1-カルバモイル)ピペリジニル]アセチル-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル  
実施例6で合成した(2S, 5R)-4-[2, 5-ジメチル-4-(4-ピペリジニル)アセチルピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル

塩酸塩300mgをジクロロメタン5mlに懸濁し、トリエチルアミン0.094mlを加え10分間攪拌し、次いでトリメチルシリルイソシアナート0.72mlを加えた。室温にて一夜攪拌した後クロロホルムを加え、飽和重曹水で洗浄した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、クロロホルム-メタノール（93：7，v/v）溶出部より、表題化合物250mgを得た。

#### 【0031】実施例10

エチル (2R, 5S)-4-[4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチル)フェニル-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]スルホニルベンゾアート  
実施例1-8で合成した(2R, 5S)-4-[4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチル)フェニル-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]スルホニル安息香酸500mg142mgをDMF15mlに溶解し、HOBt82mgを加えた。次いで室温にてWSC117mgを加え、1時間後エタノール3mlを加え一夜攪拌した。酢酸エチルを加え水洗後、飽和食塩水で洗浄し溶媒を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、酢酸エチル-ヘキサン

(1：1，v/v）溶出部より表題化合物133mgを得た。

#### 実施例11

(2S, 5R)-4-[2, 5-ジメチル-4-(ピリジン-3-スルホニル)ピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル

トリフェニルホスフィン ジプロミド2.43gをアセトニトリル10mlに懸濁しピリジン-3-スルホン酸ナトリウム1.0gを加え室温にて10時間攪拌した。参考例9-1で合成した(2S, 5R)-4-(2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル453mgを、アセトニトリル10mlに溶解し氷冷下滴下し、ピリジン0.5mlを加え室温にて6時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧下濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、酢酸エチル-ヘキサン（1：1，v/v）溶出部より得られ

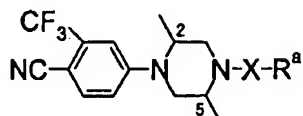
た表題化合物を、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルより結晶化を行い485mgの結晶を得た。以下の表に上記実施例の構造及び物性値を示す。なお、表中の記号は参考例の表と同様の意味を有し、それ以外の記号については以下の意味を有する。

Ex. : 製造例番号, Et : エチル, tBu : t, 1-ジメチルエチル, Ac : アセチル

【0032】

【表4】

# 実施例 I

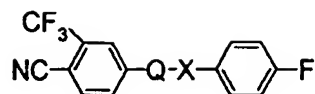


Ex.No.	X	Ra	DATA	備考
1-1	CO	4-F-Ph-	MS(FAB) 406[M+H] <sup>+</sup> ; NMR δ : 0.94-1.34(6H,m), 7.15-7.37(4H,m), 7.42-7.60(2H,m), 7.85(1H,d,J=9)	(2RS, 5SR)
1-2	CO	-CH2Ph	NMR δ : 0.88-0.99(3H,m), 1.05-1.13(3H,m), 3.48-3.92(4H,m), 4.13-4.42(2H,m), 7.15-7.37(7H,m), 7.78-7.82(1H,m)	(2S, 5R)
1-3	CO	-CH2Cl	MS(FAB) 379[M+H] <sup>+</sup> ; NMR δ : 0.97-1.30(6H,m), 3.5-3.8(2H,m)	(2S, 5R)
1-4	CO	-CH=CH2	MS(FAB) 338 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR)
1-5	SO2	Me	NMR δ : 3.00(3H,s), 3.29-3.43(3H,m), 3.77 (1H,d,J=13), 4.05-4.11(1H,m), 4.35-4.42(1H,m)	(2S, 5R)
1-6	SO2	Et	MS(FAB) 376 [M+H] <sup>+</sup>	(2S, 5R)
1-7	SO2	-CH2Ph	NMR δ : 3.23-3.36(3H,m), 3.73 (1H,d,J=14), 4.00-4.08 (1H,m), 4.26-4.34(1H,m), 4.50(2H,s), 7.33-7.45(5H,m)	(2S, 5R)
1-8	SO2	4-COOH-Ph-	MS(FAB) 466 [M+H] <sup>+</sup>	(2S, 5R)
1-9	SO2	-CH2Cl	MS(FAB) 396 [M+H] <sup>+</sup>	(2S, 5R)
1-10	SO2	-CH=CH2	MS(FAB) 374 [M+H] <sup>+</sup>	(2S, 5R)
1-11	SO2	Ph	MS(FAB) 424 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR)
1-12	SO2	4-Me-Ph-	MS(FAB) 438 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR)
1-13	SO2	4-F-Ph-	MS(FAB) 442 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR)
1-14	SO2	4-CF3-Ph-	MS(FAB) 492 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR)
1-15	SO2	3-CF3-Ph-	MS(FAB) 492 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR)
1-16	SO2	4-CF3O-Ph-	MS(FAB) 508 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR)
1-17	SO2	4-NO2-Ph-	MS(FAB) 467 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR)
1-18	SO2	4-NC-Ph-	MS(FAB) 449 [M+H] <sup>+</sup> ; NMR δ : 0.95(3H,s,J=7), 1.00(3H,s,J=7), 1.05-1.13(3H,m), 3.24-3.57(3H,m), 3.68-3.79(1H,m), 4.20-4.45(2H,m), 7.16-7.27(2H,m), 7.83(1H,d,J=9), 8.00-8.15(4H,m)	(2S, 5R)
1-19	SO2	4-tBu-Ph-	MS(FAB) 480 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR)
1-20	SO2	4-AcNH-Ph-	MS(FAB) 481 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR)
1-21	SO2		MS(FAB) 460 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR)
1-22	SO2		MS(FAB) 475 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR)
1-23	SO2		MS(FAB) 450 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR)

【0033】

【表5】

实施例 II



Ex.No.	Q	X	DATA	備考
1-24		CO	MS(FAB) 379[M+H] <sup>+</sup> ;NMR δ :3.30-3.70(8H,m), 7.20-7.25(1H,m), 7.26-7.34(3H,m), 7.50-7.57(2H,m)	
1-25		CO	MS(FAB) 392 [M+H] <sup>+</sup> ;NMR δ :1.56-2.20(2H,m), 6.66-7.32(5H,m), 7.40-7.52(1H,m), 7.70-7.84(1H,m)	
1-26		SO2	MS(FAB) 428 [M+H] <sup>+</sup> ;NMR δ :1.75-1.85(2H,m), 3.28-3.35(2H,m), 3.40-3.45(2H,m), 3.61-3.68(2H,m), 3.72-3.78(2H,m), 6.97-7.04(2H,m), 7.26-7.34(2H,m), 7.70-7.82(3H,m)	
1-27		SO2	MS(FAB) 442 [M+H] <sup>+</sup> ;NMR δ :1.32(6H,d,J=6), 3.06-3.18(2H,m), 3.60-3.70(2H,m), 4.07-4.20(2H,m), 7.05-7.14(2H,m), 7.33(2H,dd,J=9, 9), 7.77(2H,m), 7.86-7.94(2H,m)	ds
1-28		CO	MS(FAB) 408 [M+H] <sup>+</sup> ;NMR δ :1.52(6H,s), 3.45-3.54(2H,m), 3.65-3.72(2H,m), 3.78(2H,bre), 7.05-7.16(2H,m), 7.27(2H,dd,J=9, 9), 7.45-7.53(2H,m), 7.83(1H,d,J=9)	
1-29		SO2	MS(FAB) 442 [M+H] <sup>+</sup> ;NMR δ :1.31(6H,s), 3.47-3.58(4H,m), 3.62-3.72(2H,m), 7.12-7.18(1H,m), 7.19-7.24(1H,m), 7.44(2H,dd,J=9, 9), 7.82(1H,d,J=9), 7.89-7.97(2H,m)	
1-30		SO2	MS(FAB) 456 [M+H] <sup>+</sup> ;NMR δ :0.71(3H,d,J=7), 1.01(3H,d,J=6), 2.30-2.43(3H,m), 3.23-3.38(1H,m), 3.55-3.63(1H,m), 3.70-3.78(1H,m), 3.92-4.02(2H,m), 7.13-7.25(2H,m), 7.47(2H,dd,J=9, 9), 7.75(1H,d,J=9), 7.78-7.86(2H,m)	
1-31		CO	MS(FAB) 392 [M+H] <sup>+</sup> ;NMR δ :0.90-1.22(3H,m), 7.15-7.35(4H,m), 7.45-7.63(1H,m), 7.86(1H,d,J=9)	

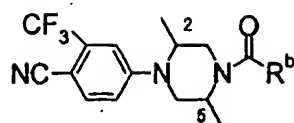
实施例 III

Ex.No.	structure	DATA
1-32		MS(FAB) 375[M+H] <sup>+</sup> ;NMR δ :0.94-1.22(3H,m), 7.15-7.30(2H,m), 7.52(1H,dd,J=5, 8), 7.88(1H,d,J=9), 8.60-8.73(2H,m)

【0034】

【表6】

实施例IV





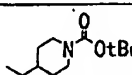



Ex.No.	Rb	DATA	備考
2-1		MS(FAB) 407[M+H] <sup>+</sup> ;NMR: $\delta$ :0.98-1.23(6H,m), 7.12-7.84(7H,m)	(2S, 5R)
2-2		MS(FAB) 379[M+H] <sup>+</sup> ;NMR: $\delta$ :0.97-1.17(6H,m), 6.95-6.99(2H,m), 7.21-7.39(3H,m), 7.83(1H,d,J=9)	(2S, 5R)
2-3		MS(FAB) 444[M+H] <sup>+</sup> ;NMR: $\delta$ :1.03-1.27(6H,m), 3.80(3H,s), 6.96-6.98(2H,m), 7.08-7.20(1H,m), 7.26-7.31(2H,m), 7.50-7.53(1H,m), 7.69-7.71(2H,m), 7.85(1H,d,J=9)	(2S, 5R)
2-4		MS(FAB) 446[M+H] <sup>+</sup> ;NMR: $\delta$ :0.95-1.18(6H,m), 3.71(3H,s), 6.82-6.85(2H,m), 7.15-7.25(4H,m), 7.83(1H,d,J=9)	(2S, 5R)
2-5		MS(FAB) 432[M+H] <sup>+</sup> ;NMR: $\delta$ :1.03-1.28(6H,m), 7.28-7.49(6H,m), 7.68-7.70(1H,m), 7.85(1H,d,J=9), 7.98-8.01(1H,m)	(2S, 5R)
2-6		MS(FAB) 420[M+H] <sup>+</sup> ;NMR: $\delta$ :1.03-1.26(6H,m), 6.90-7.01(1H,m), 7.13-7.14(1H,m), 7.24-7.30(2H,m), 7.51-7.52(1H,m), 7.68-7.73(2H,m), 7.85(1H,d,J=9)	(2S, 5R)
2-7		MS(FAB) 418 [M+H] <sup>+</sup> ;NMR: $\delta$ :0.83-1.45(6H,m), 4.75-5.02(2H,m), 6.90-7.32(7H,m), 7.83-7.86(1H,m)	(2S, 5R)
2-8		MS(FAB) 432 [M+H] <sup>+</sup> ;NMR: $\delta$ :0.99-1.26(6H,m), 6.91-6.94(3H,m), 7.23-7.30(4H,m), 7.84(1H,d,J=9)	(2S, 5R)
2-9		MS(FAB) 444 [M+H] <sup>+</sup> ;NMR: $\delta$ :0.99-1.30(6H,m), 7.24-7.29(2H,m), 7.52-7.56(2H,m), 7.63-7.66(1H,m), 7.85(1H,d,J=9), 7.99-8.01(2H,m)	(2S, 5R)
2-10		MS(FAB) 403 [M+H] <sup>+</sup>	(2S, 5R) 一塩酸塩
2-11		MS(FAB) 432 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR)
2-12		MS(FAB) 436 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR)
2-13	4-Me-Ph-	MS(FAB) 416 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR)
2-14		MS(FAB) 470 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR)
2-15		MS(FAB) 416 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR)
2-16		MS(FAB) 432 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR)
2-17		MS(FAB) 456 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR)

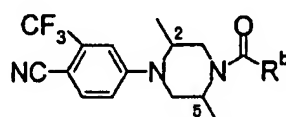
【0035】

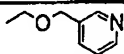
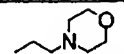
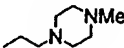
【表7】

実施例Ⅳの続き

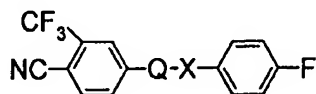
Ex.No.	Rb	DATA	備考
2-18		MS(FAB) 403 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR)
2-19		MS(FAB) 408 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR)
2-20		MS(FAB) 478 [M+H] <sup>+</sup> ; NMR(CDCl <sub>3</sub> ): δ : 3.50-3.75(2H,m), 4.12-4.43(2H,m), 4.64-4.74(0.5H,m), 7.20-7.32(2H,m)	(2RS, 5SR)
2-21		MS(FAB) 422 [M+H] <sup>+</sup>	(2S, 5R)
2-22		MS(FAB) 509 [M+H] <sup>+</sup> ; NMR(CDCl <sub>3</sub> ): δ : 1.05-1.36(6H,m), 1.45(9H,s)	(2S, 5R)
2-23		MS(FAB) 423 [M+H] <sup>+</sup>	(2S, 5R)


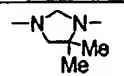
実施例Ⅴ



Ex.No.	Rb	DATA	備考
3		MS(FAB) 433[M+H] <sup>+</sup>	(2S, 5R)
4-1		MS(FAB) 426[M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR) 一塩酸塩
4-2		MS(FAB) 438 [M+H] <sup>+</sup>	(2RS, 5SR) 二塩酸塩

実施例Ⅵ

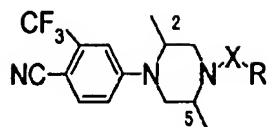


Ex.No.	Q	X	DATA
5-1		CO	MS(FAB) 392[M+H] <sup>+</sup> ; NMR: δ : 1.6-2.0(4H,m), 3.1-3.8(4H,m), 5.0-5.4(2H,m)
5-2		SO <sub>2</sub>	MS(FAB) 428 [M+H] <sup>+</sup> ; NMR: δ : 1.03(3H,s), 1.05(3H,s), 3.34(2H,s), 3.58(2H,s), 6.93-6.99(1H,m), 7.01-7.06(1H,m), 7.46(2H,dd,J=9,9), 7.88(1H, d,J=9), 8.02-8.10(2H,m)

【 0 0 3 6 】

【 表 8 】

実施例Ⅶ



Ex.No.	X	R	DATA	備考
6	CO		MS(FAB) 409[M+H] <sup>+</sup>	(2S, 5R) 一塩酸塩
7	CO		MS(FAB) 517[M+H] <sup>+</sup>	(2S, 5R) 一塩酸塩
8	CO		MS(FAB) 514[M+H] <sup>+</sup>	(2S, 5R) 一塩酸塩
9	CO		MS(FAB) 452[M+H] <sup>+</sup>	(2S, 5R)
10	SO <sub>2</sub>		MS(FAB) 496[M+H] <sup>+</sup> ; NMR: δ: NMR(CDCl <sub>3</sub> ): δ: 1.03(3H, d, J=7), 1.19(3H, d, J=7), 1.42(3H, s), 4.42(2H, q, J=7), 7.87-7.95(2H, m), 8.16-8.24(2H, m)	(2S, 5R)
11	SO <sub>2</sub>		NMR(CDCl <sub>3</sub> ): δ: 1.09(3H, d, J=7), 1.20(3H, d, J=7), 7.49-7.57(1H, m), 8.10-8.18(1H, m), 8.81-8.88(1H, m), 9.03-9.09(1H, m)	(2S, 5R)

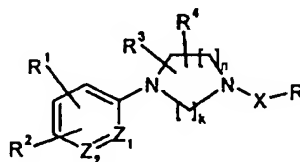
これらの実施例と同様の製造法又は通常の合成法を用いることにより以下の化合物も合成できる。式中B n はベンジルを意味し、その他の記号は前記のとおりである。

なお、R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>は、R<sup>3'</sup>, R<sup>4'</sup>も含めて記載している。

【0037】

【表9】

実施例Ⅷ

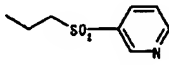
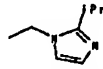
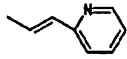
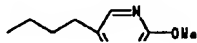


No.	R <sup>1</sup>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	k	n	X	R
1	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-NO <sub>2</sub>	2-Me	5-Me	2	1	CO	
2	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-NO <sub>2</sub>	2-Me	5-Me	2	1	CO	
3	3-OMe	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	

【0038】

【表10】

実施例Ⅷの続き

No.	R <sup>1</sup>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	k	n	X	R
4	3-OMe	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
5	3-Me	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
6	3-Me	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
7	3-Br	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	

実施例Ⅷの続き

No.	R <sup>1</sup>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	k	n	X	R
21	3-Cl	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
22	3-Cl	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	SO <sub>2</sub>	
23	3-Cl	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	SO <sub>2</sub>	
24	3-Cl	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	SO <sub>2</sub>	
25	3-Cl	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	SO <sub>2</sub>	
26	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
27	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
28	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
29	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
30	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
31	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
32	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
33	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
34	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
35	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
36	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
37	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
38	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
39	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	

【0040】

【表12】




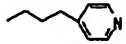
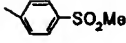
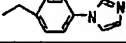

実施例Ⅷの続き

No.	R <sup>1</sup>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	k	n	X	R
40	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
41	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
42	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
43	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
44	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
45	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
46	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
47	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
48	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
49	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
50	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
51	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
52	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
53	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
54	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
55	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
56	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
57	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
58	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
59	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	

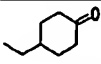
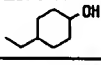
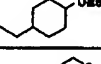
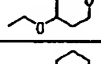
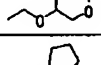
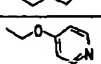
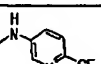
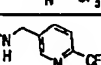
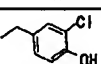
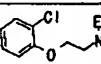
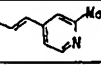
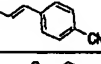
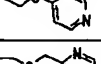
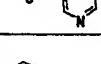
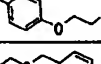
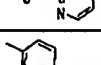
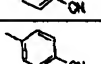
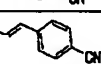
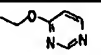


【0041】

【表13】

実施例Ⅳの続き

No.	R <sup>1</sup>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	k	n	X	R
60	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	SO <sub>2</sub>	
61	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	SO <sub>2</sub>	
62	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	SO <sub>2</sub>	
63	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	SO <sub>2</sub>	
64	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	SO <sub>2</sub>	

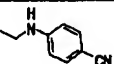




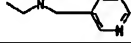
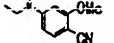
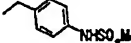

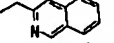


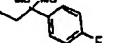

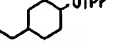





実施例Ⅳの続き

No.	R <sup>1</sup>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	k	n	X	R
82	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
83	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
84	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
85	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
86	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
87	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
88	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	-	3-Me	2	1	CO	
89	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	-	3-Me	2	1	CO	
90	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
91	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	-	3-Me	2	1	CO	
92	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	-	3-Me	2	1	CO	
93	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	5-Me	5-Me	2	1	CO	
94	3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
95	3-NH <sub>2</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
96	3-Me	CH	CH	4-CN	3-Me	3-Me	2	1	CO	
97	3-Me	CH	N	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
98	3-Me	N	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
99	3-CN	CH	CH	4-CN	2-Me	-	1	1	SO <sub>2</sub>	
100	3-CN	CH	CH	4-CN	2-Me	4,4-diMe	1	1	SO <sub>2</sub>	
101	3-CN	CH	CH	4-CN	2-Me	4,4-diMe	1	1	CO	
102	3-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	

【0043】

【表15】

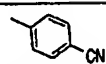
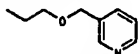
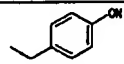
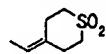

実施例Ⅳの続き

No.	R <sup>1</sup>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	k	n	X	R
103	3-CO <sub>2</sub> Me	CH	CH	4-NO <sub>2</sub>	2-Me	5-Me	2	1	CO	
104	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	2-Me	2	1	CO	
105	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	2-Me	2	1	CO	
106	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	2-Me	2	1	SO <sub>2</sub>	
107	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	2-Me	2	1	SO <sub>2</sub>	
108	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
109	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
110	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
111	3-N<img alt="pyrrolidine ring" data-bbox="305 375 345 395"/>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
112	3-N<img alt="pyrrolidine ring" data-bbox="305 405 345 425"/>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
113	3-N<img alt="pyrazole ring with Me at position 5" data-bbox="305 435 345 465"/>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	SO <sub>2</sub>	
114	3-N<img alt="pyrazole ring with Me at position 5" data-bbox="305 475 345 505"/>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
115	3-N<img alt="piperidine ring" data-bbox="305 515 345 535"/>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	CO	
116	3-N<img alt="piperidine ring" data-bbox="305 545 345 565"/>	CH	CH	4-CN	2-Me	5-Me	2	1	SO <sub>2</sub>	
117	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	3-Me	2	1	CO	
118	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	3-Me	2	1	SO <sub>2</sub>	
119	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2-Me	3-Me	2	1	SO <sub>2</sub>	
120	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	3-Me	3-Me	2	1	CO	
121	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	3-Me	-	2	1	CO	
122	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	3-Me	-	2	1	CO	

【0044】

【表16】

実施例Ⅳの続き

No.	R <sup>1</sup>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	k	n	X	R
123	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2,2-diMe	5,5-diMe	2	1	SO <sub>2</sub>	
124	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2,2-diMe	5,5-diMe	2	1	CO	
125	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2,2-diMe	5,5-diMe	2	1	CO	
126	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2,2-diMe	5-Me	2	1	CO	
127	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	4-CN	2,2-diMe	5-Me	2	1	CO	

ヒト アンドロゲン受容体に対する転写活性化抑制作用の評価 (antagonist作用)

CHO/MMTV安定形質転換細胞およびCHO/SV40安定形質転換細胞を、それぞれ96well細胞培養用ルミノプレートに $1 \times 10^4$ 個播き、6~8時間後にDHT(最終濃度0.3nM)と同時に本発明化合物を添加した。化合物添加18時間後に1% トリトン-Xおよび10% グリセロールを含む溶液20 $\mu$ lを加え細胞を溶かし、0.47mM ルシフェリンを含むルシフェラーゼ基質液100 $\mu$ lを加え、ルミノメーターを用いて発光量を測定し、これらをヒト アンドロゲン受容体によるMMTV-LTR転写活性化および、非特異的なSV40プロモーター転写活性化により得られるルシフェラーゼの活性とした。本発明化合物による転写活性化抑制作用を0.3nM DHTにより誘導される転写活性に対する阻害率として以下の式により算出した。

阻害率(%)=100(I'-X')/(I'-B)

I': 0.3nM DHTのみ添加した場合の(MMTVルシフェラーゼ活性)/(SV40ルシフェラーゼ活性)

B: 無処置での(MMTVルシフェラーゼ活性)/(SV40ルシフェラーゼ活性)

X': 本発明化合物と0.3nM DHTを同時に添加した場合の(MMTVルシフェラーゼ活性)/(SV40ルシフェラーゼ活性)

上記の方法で算出した阻害率が50%となる本発明化合物の濃度からIC<sub>50</sub>を求めた。

【0046】2. ラット アンドロゲン受容体に対する結合活性の評価

(1) ラット前立腺細胞質分画の調製

精巣摘出24時間後の20週齢雄性Wistarラットから腹側前立腺を摘出した。ホモジナイズ後、800 $\times$ g $\times$ 20分間遠心分離後、上清をさらに223,000 $\times$ g $\times$ 60分間遠心分離し、上清を回収し細胞質分画を得た。

(2) 前立腺細胞質アンドロゲン受容体に対する<sup>3</sup>H-ミボレロンの特異的結合の測定

(1)で得た細胞質分画をタンパク濃度で1mg/mlに調製したものをラット アンドロゲン受容体溶液とした。ラット アンドロゲン受容体溶液400 $\mu$ lに<sup>3</sup>H-ミボレロン、トリアムシノロン アセテート、ジメチルスルホキシド(DMSO)を最終濃度でそれぞれ1nM, 1 $\mu$ M, 5%となるよう加え最終容量を0.5mlとした。4℃で18時間静置した後、0.05% デキストラン-T70および0.5% ダルコ G-60を含む溶液500 $\mu$ lを加え混合し、4℃で15分間静置した後に遠心分離して上清を回収した。回収した上清600 $\mu$ lにパイオフロー 5mlを加え混合後、放射活性を測定し、ラット アンドロゲン受容体への<sup>3</sup>H-ミボレロンの総結合量を求めた。非特異的結合量は、上記のDMSOの代わりに非標識のミボレロンを含むDMSO溶液を非

標識ミボレロン最終濃度が40 $\mu$ Mとなるよう加え、上記と同様に求めた。総結合量と非特異的結合量との差をアンドロゲン受容体に結合した特異的結合量とした。

【0047】(3) <sup>3</sup>H-ミボレロンの特異的結合に対する本発明化合物の阻害活性

本発明化合物を含むDMSO溶液を濃度を変えて<sup>3</sup>H-ミボレロンと同時に加え、(2)と同様に反応させ、本発明化合物が存在した場合のラット アンドロゲン受容体に結合した<sup>3</sup>H-ミボレロンの特異的結合量を求めた。この値と(2)で求めた値より、<sup>3</sup>H-ミボレロンの特異的結合に対する本発明化合物の阻害活性のIC<sub>50</sub>を求めた。さらにIC<sub>50</sub>から解離常数KiをCheng and Prusoffの式\*により求めた。

\*:Cheng Y.C. and Prusoff W.H., Relationship between the inhibition constant (Ki) and the concentration of inhibitor which cause 50% inhibition of an enzymatic reaction., Biochem. pharmacol., 22, 3099(1973)

【0048】3. 成熟雄性ラットに対する前立腺縮小作用

10週令の雄性Wistarラットに対して、本発明化合物を0.5% メチルセルロース溶液に懸濁し1日1回15日間連続経口投与した。最終投与6時間後、腹側前立腺の湿重量を測定し、本発明化合物の前立腺縮小作用を検討した。本発明化合物の前立腺縮小作用は、本発明化合物を投与した群を試験群、メチルセルロースのみを投与した群を対照群、投与直前に去勢しその後メチルセルロースのみを投与した群を去勢群として、以下の計算式により算出した。

縮小率(%) = 100 (B-A) / (B-C)

A: 試験群の腹側前立腺湿重量

B: 対照群の腹側前立腺湿重量

C: 去勢群の腹側前立腺湿重量

これにより求めた縮小率から直線回帰法によりED<sub>50</sub>値を算出した。これらの試験結果より、本発明化合物の抗アンドロゲン作用を確認した。従って、本発明化合物はアンドロゲンが増悪因子となる前立腺癌、前立腺肥大症、男性化症、多毛症、禿頭症、ざ瘡、脂漏等の疾患の治療剤として有用である。

【0049】

【発明の効果】本発明化合物は、血中の性ホルモンへの影響が少なく、強力な抗アンドロゲン剤となることが期待できる有用な化合物である。従って、本発明化合物は前立腺癌、前立腺肥大症、男性化症、多毛症、禿頭症、ざ瘡、脂漏等の治療又は予防剤として有用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	ターマコード (参考)
A 6 1 K 31/551		A 6 1 K 31/551	
A 6 1 P 13/08		A 6 1 P 13/08	
35/00		35/00	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
C 0 7 D 233/02		C 0 7 D 233/02	
243/08	5 0 7	243/08	5 0 7
	5 0 8		5 0 8
295/18		295/18	A
401/06		401/06	
401/12		401/12	
403/06		403/06	
403/10		403/10	
403/12		403/12	
403/14		403/14	
405/06		405/06	
405/12		405/12	
409/06		409/06	
(72) 発明者 木野山 功		(72) 発明者 神徳 宏	
茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株		茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株	
式会社内		式会社内	
(72) 発明者 三水 清寛		F ターム (参考) 4C063 AA01 AA03 BB04 BB08 CC34	
茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株		CC36 CC41 CC54 CC64 CC73	
式会社内		CC78 CC82 CC92 CC95 DD06	
(72) 発明者 河南 英次		DD12 DD14 DD15 DD23 DD29	
茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株		DD34 EE01	
式会社内		4C086 AA01 AA03 BC50 BC51 BC53	
(72) 発明者 岡田 稔		BC54 BC60 BC62 BC73 BC88	
茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株		GA02 GA08 GA09 GA10 GA12	
式会社内		MA01 MA04 NA14 ZA81 ZB26	
		ZC10	